

09/98/025



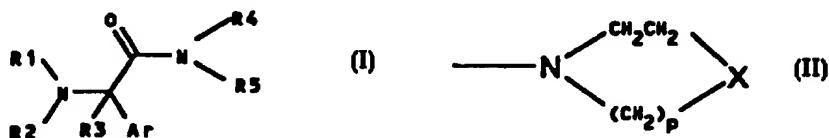
PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

#80

(51) Internationale Patentklassifikation 6: C07D 295/14, 211/58, 211/66, 471/10, 401/04, 401/12, 211/62, 211/64, 211/26, A61K 31/495, 31/445		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/32386 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Oktober 1996 (17.10.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01548		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. April 1996 (11.04.96)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 195 14 112.1 14. April 1995 (14.04.95) DE 195 19 245.1 25. Mai 1995 (25.05.95) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): SCHNORRENBERG, Gerd [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Strasse 66a, D-55435 Gau-Algesheim (DE). DOLLINGER, Horst [DE/DE]; Kiefernstrasse 30c, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). ESSER, Franz [DE/DE]; Posener Strasse 30, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). BRIEM, Hans [DE/DE]; Im Gehren 9a, D-55257 Budenheim (DE). JUNG, Birgit [DE/DE]; Schlossbergstrasse 37, D-55411 Bingen (DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In der Bitz 10, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE).			

(54) Title: ARYL GLYCINAMIDE DERIVATIVES, METHODS OF PRODUCING THESE SUBSTANCES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: ARYLGlycinamidDERivate, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESER VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN



(57) Abstract

The invention concerns novel aryl glycinamide derivatives of general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, the symbols having the following meanings: R¹ and R² together with the nitrogen atom to which they are bound form a ring of formula (II) shown in which p is 2 or 3 and X stands for oxygen, N(CH₂)_nR⁶ or CR⁷R⁸; and R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Ar and n have the meanings indicated in the description. The invention also concerns the production and use of these substances. The novel compounds are valuable neurokinin (tachykinin) antagonists.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Arylglycinamidderivate der allgemeinen Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, worin R¹ und R² zusammen mit dem N. an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel (II) bilden, worin p 2 oder 3 ist und X Sauerstoff, N(CH₂)_nR⁶ oder CR⁷R⁸ bedeutet, und R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Ar und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen sowie deren Herstellung und Verwendung. Die neuen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

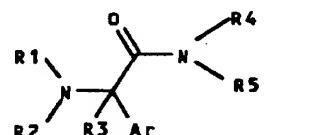
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistun
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malta		

Arylglycinamidderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Die Erfindung betrifft neue Arylglycinamidderivate der allgemeinen Formel I

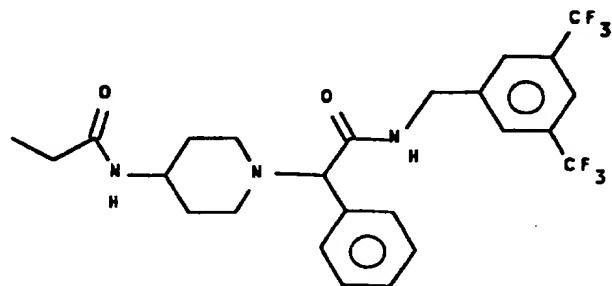


und deren pharmazeutisch annehmbare Salze,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

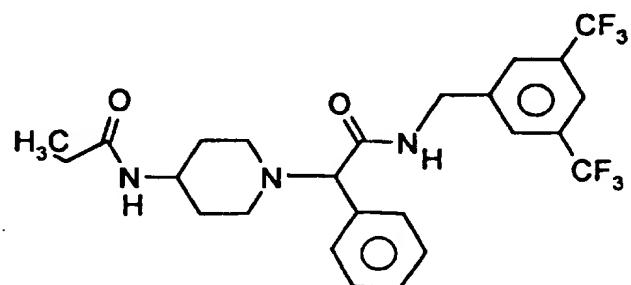
Die in dieser Beschreibung und den Ansprüchen verwendeten Abkürzungen werden nachfolgend erklärt:

CDI	=	Carbonyldiimidazol
DCCI	=	Dicyclohexylcarbodiimid
HOBt	=	1-Hydroxybenztriazol
THF	=	Tetrahydrofuran
DMF	=	Dimethylformamid
RT	=	Raumtemperatur
DMAP	=	4-Dimethylaminopyridin
TBTU	=	O-Benzotriazolyl-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

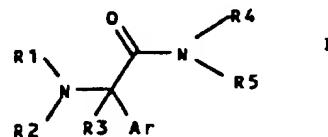
Für die Darstellung der Formeln wird eine vereinfachte Darstellung verwendet.
 Dabei werden in der Darstellung von Verbindungen alle CH₃-Substituenten jeweils durch einen Bindungsstrich dargestellt, so steht zum Beispiel



für



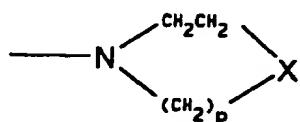
Die Erfindung betrifft neue Arylglycinamidderivate der allgemeinen Formel I



oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,
 worin

Ar unsubstituiertes oder 1- bis 5-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten des Phenyl und Naphthyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), OH, (C₁-C₄)Alkyl, O-(C₁-C₄)Alkyl, CF₃, OCF₃ oder NR⁹R¹⁰ (worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind] oder Ar durch -OCH₂O- oder -O(CH₂)₂O- substituiertes Phenyl ist;

R¹ und **R²** zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



bilden, worin
p 2 oder 3 ist,

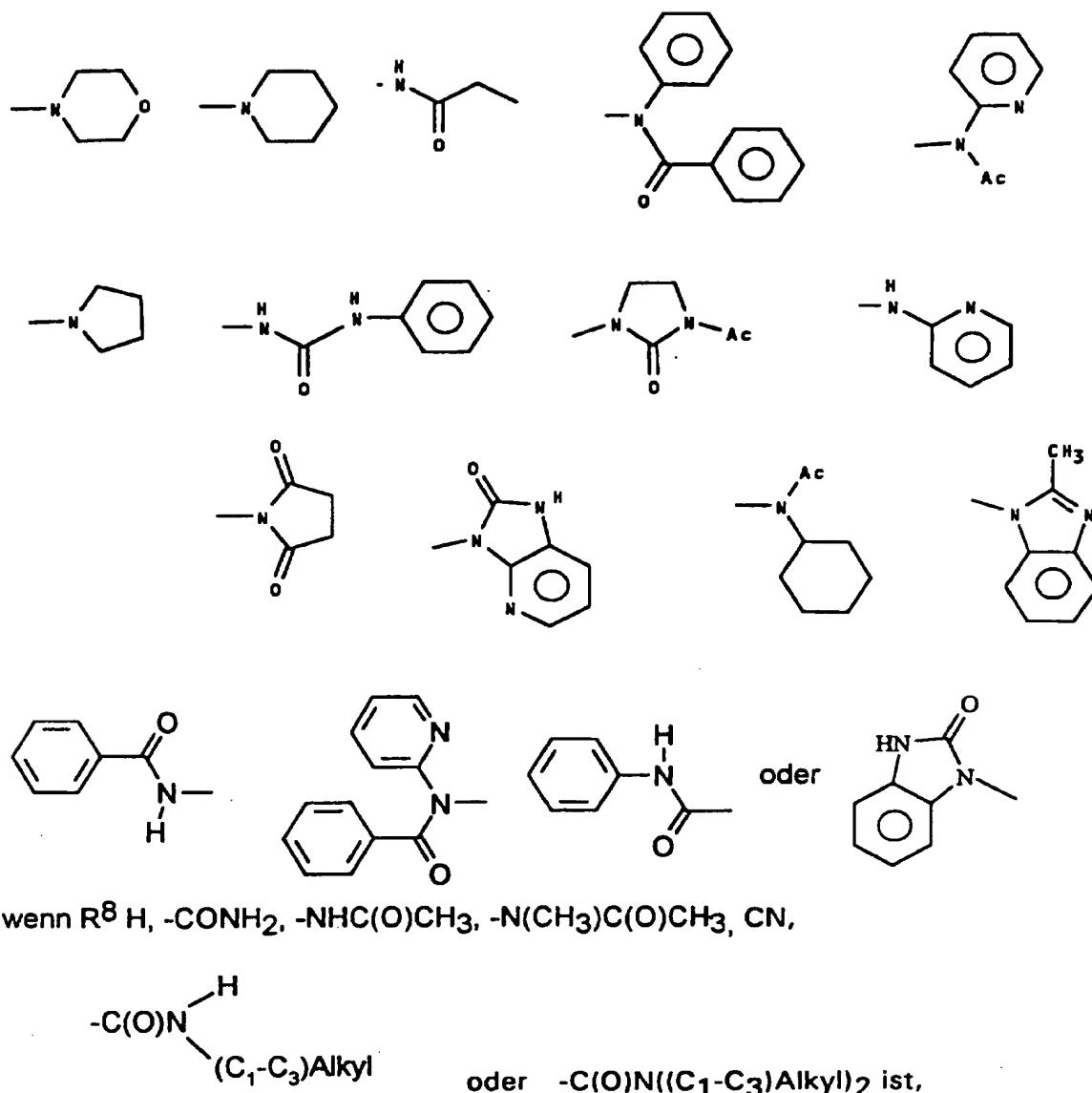
X Sauerstoff, N(CH₂)_nR⁶ oder CR⁷R⁸ bedeutet,
worin

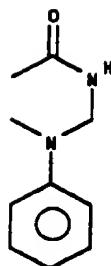
n 0, 1 oder 2 ist,

R⁶ (C₃-C₇)Cycloalkyl, Phenyl oder Naphthyl ist, wobei das Phenyl 1- bis 3-fach substituiert sein kann durch Halogen (F, Cl, Br, J), (C₁-C₄)Alkyl, O-(C₁-C₄)Alkyl, CF₃, OCF₃ oder NR¹⁵R¹⁶ (worin R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind);

R⁷ und **R⁸** eine der folgenden Bedeutungen hat

- a) R⁷ und R⁸ sind H wenn R³ unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl ist,
- b) R⁷ ist Phenyl, durch 1 bis 3 Substituenten substituiertes Phenyl [worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C₁-C₄)Alkyl, O-(C₁-C₄)Alkyl, CF₃ oder OCF₃ sind], Piperidinyl, 1-Methylpiperidinyl,





- R³ H, (C₁-C₄)Alkyl, unsubstituiertes oder 1-3fach substituiertes Phenyl ist, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C₁-C₄)Alkyl, O-(C₁-C₄)Alkyl, CF₃, OCF₃ oder NR¹⁷R¹⁸ (worin R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind;
- R⁴ Phenyl(C₁-C₄)alkyl oder Naphthyl(C₁-C₄)alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C₁-C₄)Alkyl, O-(C₁-C₄)Alkyl, CF₃, OCF₃ oder NR¹⁹R²⁰ (worin R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind;
- und
- R⁵ H, (C₁-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, CH₂COOH, -CH₂C(O)NH₂, -OH oder Phenyl(C₁-C₄)alkyl bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die sowohl Substanz P-Antagonismus, als auch Neurokinin A- bzw. Neurokinin-B-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

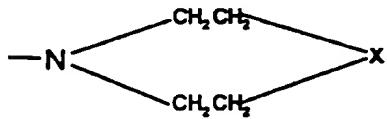
Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können d. halb entweder als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch

verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (R)- oder (S)-Form gewonnen werden.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen Ring der Formel



bilden, worin

X $N(CH_2)_nR^6$ oder CR^7R^8 bedeutet,
worin n, R^6 , R^7 und R^8 wie in Anspruch 1 definiert sind.

Hervorzuheben sind Verbindungen der Formel I, worin

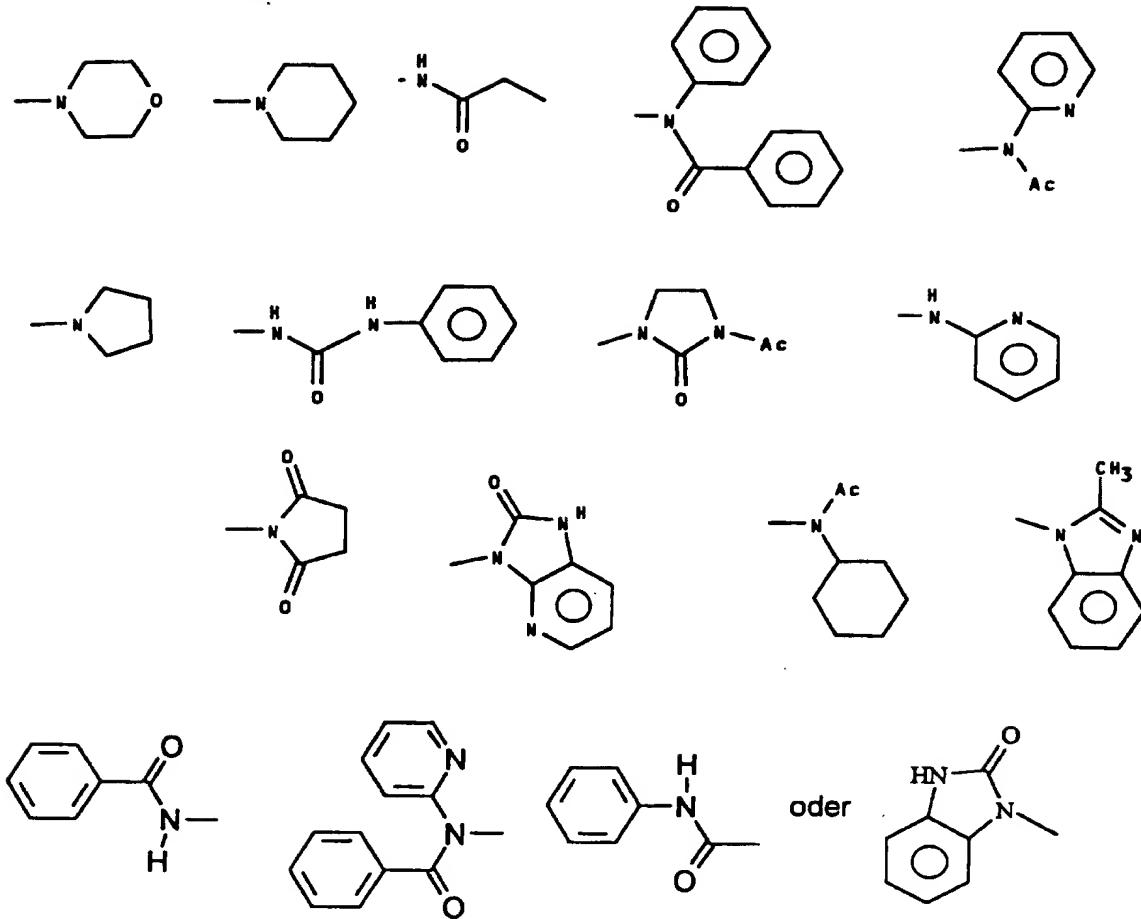
X $N(CH_2)_nR^6$ ist, worin n 0, 1 oder 2 ist und R^6 (C_3-C_7)Cycloalkyl oder Phenyl ist, insbesondere solche, worin n 0 ist und R^6 (C_3-C_7)Cycloalkyl, insbesondere solche Verbindungen, worin R^6 Cyclobutyl oder Cyclohexyl ist.

Ferner sind Verbindungen der Formel I hervorzuheben, worin

R^7 und R^8 eine der folgenden Bedeutungen hat

- a) R^7 und R^8 sind H wenn R^3 unsubstituiertes oder substituiert s Phenyl ist,

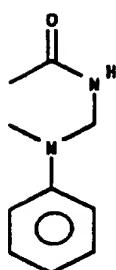
b) R^7 ist
Phenyl, Piperidinyl,



wenn R^8 H, -CONH₂, -NHC(O)CH₃, -N(CH₃)C(O)CH₃ oder CN ist,

oder

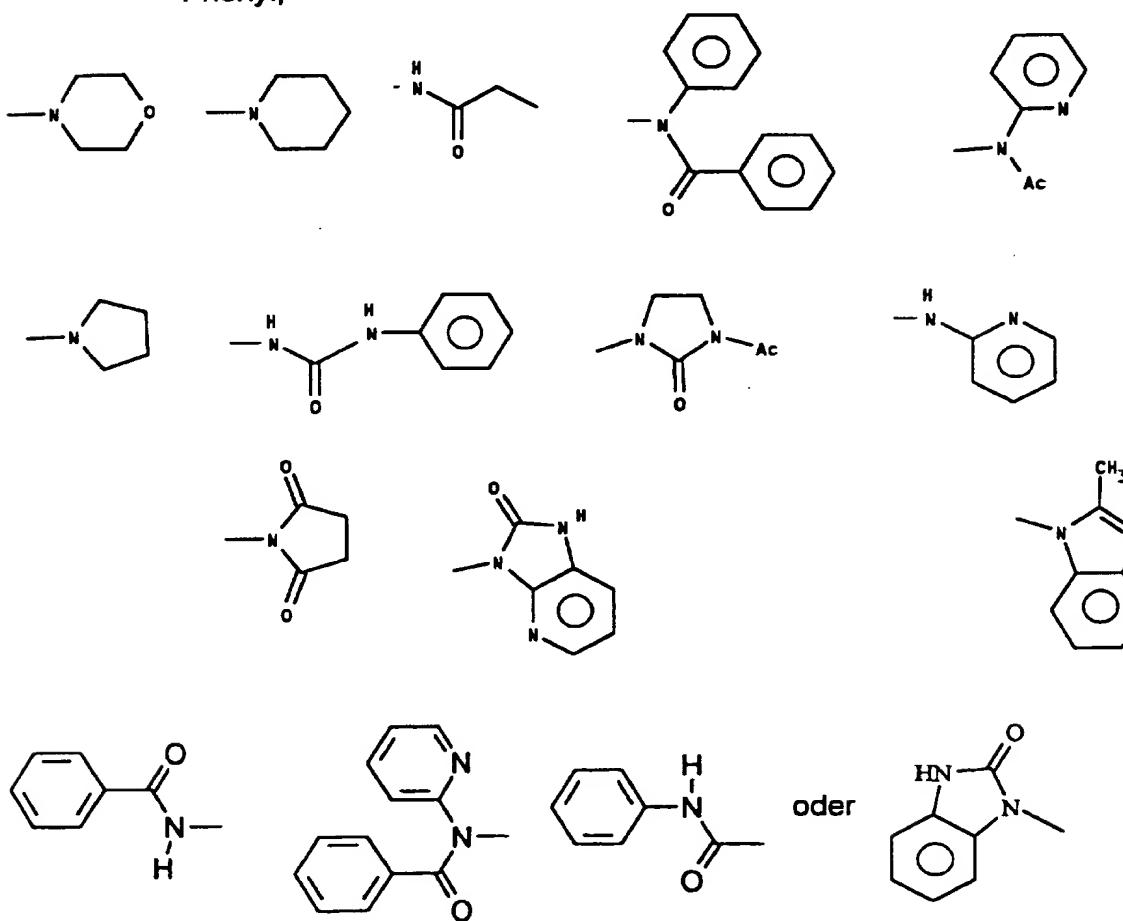
c) R^7 und R^8 bilden zusammen den Rest



insbesondere solche, worin

R^7 und R^8 eine der folgenden Bedeutungen hat

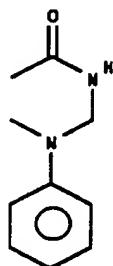
- a) R^7 und R^8 sind H wenn R^3 unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl ist,
- b) R^7 ist Phenyl,



wenn R⁸ H, -CONH₂ oder CN ist,

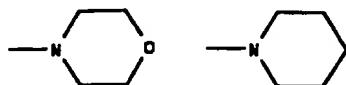
oder

c) R⁷ und R⁸ bilden zusammen den Rest

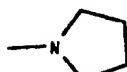


Bevorzugt sind Verbindungen, worin

R⁷ Phenyl,



oder



ist

und R⁸ H oder CN ist, insbesondere solche, worin R⁷ Pyridino und R⁸ H ist.

Von den oben definierten Verbindungen sind solche bevorzugt, worin

Ar unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten des Phenyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), OH, Methyl, Methoxy, CF₃, OCF₃ oder Dimethylamin sind] oder Ar durch -OCH₂O- substituiertes Phenyl ist, wobei diese Gruppe die Positionen 2 und 3 oder 3 und 4 des Phenyl verbindet, insbesondere solche, worin

Ar unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten des Phenyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br) Methoxy oder CF₃ sind] oder Ar durch -OCH₂O- substituiertes Phenyl ist, wobei diese Gruppe die Positionen 2 und 3 oder 3 und 4 des Phenyl verbindet.

Bevorzugt sind Verbindungen, worin Ar Phenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,4-Methylendioxyphenyl ist.

Von den oben definierten Verbindungen sind solche hervorzuheben, worin R³ Phenyl oder vorzugsweise H ist.

Von den oben definierten Verbindungen sind ferner solche hervorzuheben, worin

R⁴ Phenyl(C₁-C₃)alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 oder 2 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), Methyl, Methoxy, CF₃ oder OCF₃ sind;

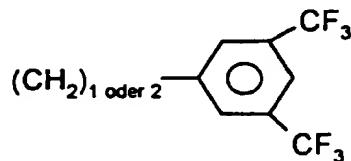
und

R⁵ H, (C₁-C₃)Alkyl, CH₂COOH, -CH₂C(O)NH₂ oder Phenethyl bedeutet,

insbesondere solche Verbindungen, worin

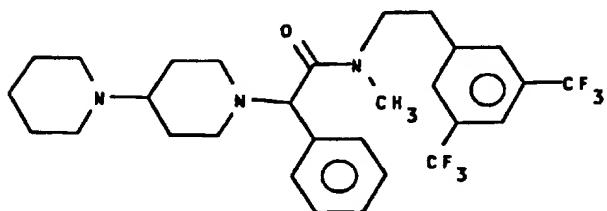
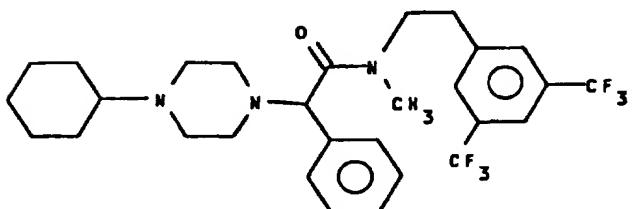
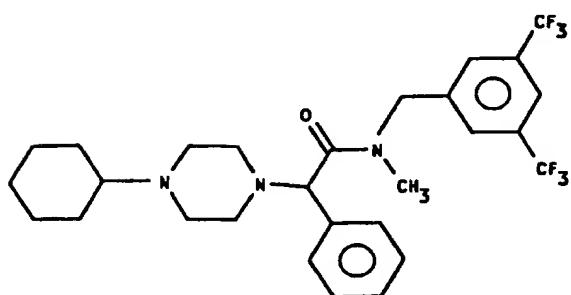
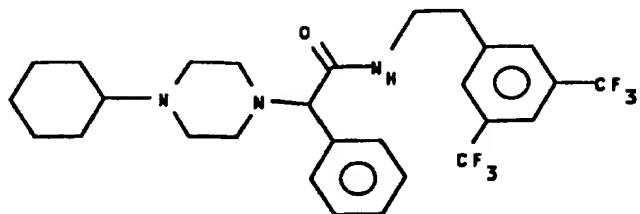
R⁴

ist

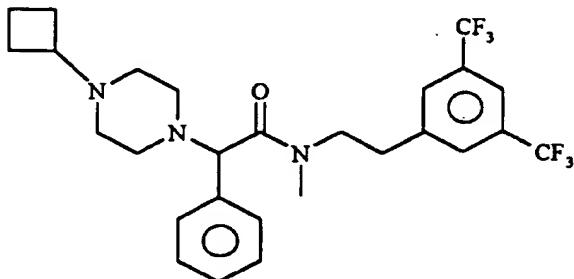


und R⁵ H oder CH₃.

Die folgenden Verbindungen n sind bevorzugt:



und



Die oben verwendete Bezeichnung Naphthyl umfaßt sowohl 1-Naphthyl als auch 2 Naphthyl.

Untersuchungsergebnisse für erfindungsgemäße Verbindungen:

Die Rezeptoraffinität zum NK₁-Rezeptor (Substanz P-Rezeptor) wird an humanen Lymphoblastoma-Zellen (IM-9) mit klonierten NK₁-Rezeptoren bestimmt, wobei die Verdrängung von ¹²⁵J-markierter Substanz P gemessen wird. Die so erhaltenen K_i-Werte zeigen die Wirksamkeit der Verbindungen:

K_i

Verbindung Beispiel 3:	1,4 nM
Verbindung Beispiel 4:	1,0 nM
Verbindung Beispiel 5:	1,3 nM
Verbindung Beispiel 33:	1,3 nM
Verbindung Beispiel 45:	1,6 nM
Verbindung Beispiel 46:	1,4 nM
Verbindung Beispiel 52:	1,1 nM
Verbindung Beispiel 53:	2,3 nM
Verbindung Beispiel 58:	6,4 nM
Verbindung Beispiel 59:	4,2 nM
Verbindung Beispiel 65:	9,2 nM
Verbindung Beispiel 66:	1,4 nM
Verbindung Beispiel 68:	1,5 nM
Verbindung Beispiel 70:	2,8 nM
Verbindung Beispiel 71:	2,1 nM
Verbindung Beispiel 72:	6,8 nM
Verbindung Beispiel 73:	1,7 nM
Verbindung Beispiel 74:	11,8 nM
Verbindung Beispiel 75:	180 nM
Verbindung Beispiel 76:	7,0 nM

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die insbesondere NK₁-Antagonismus, aber auch NK₂- und NK₃-antagonistische Eigenschaften besitzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die sowohl Substanz P-Antagonismus, als auch Neurokinin A- bzw. Neurokinin-B-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten: Behandlung oder Vorbeugung von entzündlichen und allergischen Erkrankungen der Atemwege, wie Asthma, chronische Bronchitis, Emphysem, Rhinitis, Husten, der Augen, wie Konjunktivitis und Iritis,

der Haut, wie Dermatitis bei Kontaktekzem, Urtikaria, Psoriasis, Sonnenbrand, Insektenstiche, Neurodermitis, Juckreiz, postherpetische Schmerzen,

des Magen-Darm-Traktes, wie Magen- und Duodenalgeschwüre, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Colon irritabile, M. Hirschsprung,

der Gelenke, wie rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis und Reiter-Syndrom;

zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Demenz, M. Alzheimer, Schizophrenie, Psychosen, Depression, Kopfschmerzen (z.B. Migräne oder Spannungskopfschmerzen), Epilepsie;

Behandlung von Tumoren, Kollagenosen, einer Dysfunktion der ableitenden Harnwege, von Hämorrhoiden, von Übelkeit und Erbrechen, ausgelöst z.B. durch Bestrahlung oder Zytostatikatherapie oder Bewegung und Schmerzzuständen aller Art.

Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Heilmittel und pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung am Menschen. Die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kann intravenös, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, inhalativ, transdermal, gewünschtenfalls durch Iontophorese oder literaturbekannte Enhancer gefördert, und oral erfolgen.

Zur parenteralen Applikation werden die Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Salze, eventuell mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannit-Lösungen oder auch eine Mischung aus verschiedenen Lösungsmitteln.

Außerdem können die Verbindungen durch Implantate, z.B. aus Polylactid, Polyglycolid oder Polyhydroxybuttersäure bzw. intranasale Zubereitungen appliziert werden.

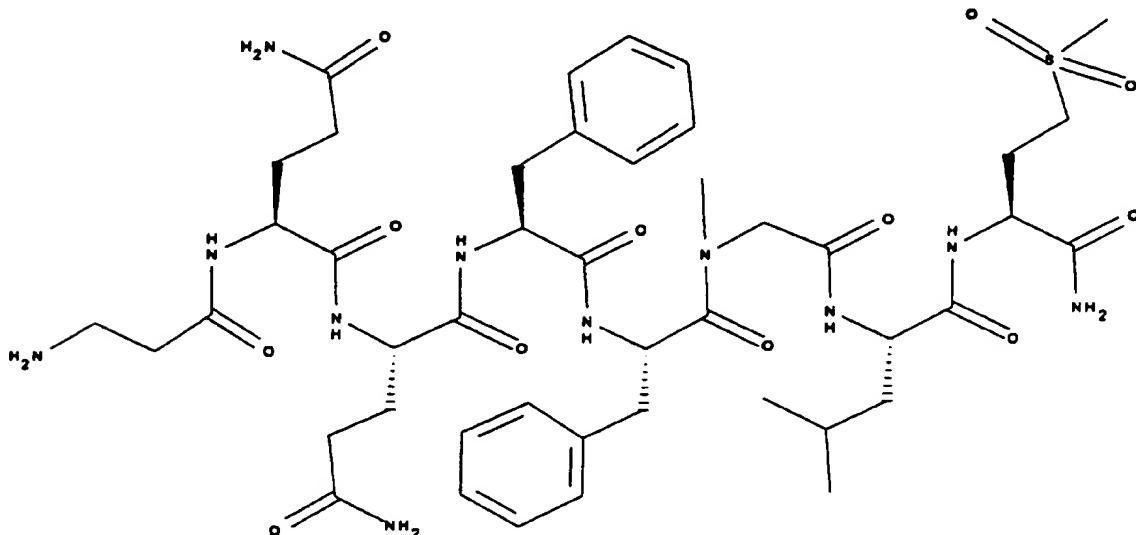
Die orale Wirksamkeit von Verbindungen der allgemeinen Formel I kann durch folgenden Standardtest gezeigt werden:

Hemmung von durch NK₁ herbeigeführte Blutdrucksenkung in anästhesierten Meerschweinchen.

Meerschweinchen (300-500 Gramm) wurden mit Pentobarbital (50 mg/kg i.p.) anästhetisiert, intubiert und mechanisch beatmet mit 10 ml Raumluft pro kg Körpergewicht und einer Frequenz von 60 Atemzügen pro Minute. Die Blutdruckmessung erfolgte blutig über die

Halsschlagader. Zur intravenösen Zufuhr von Substanzen wurde die Halsvene kanüliert.

Durch intravenöse Gabe von dem NK₁-Agonist [β Ala⁴, Sar⁹, Met(O₂)¹¹] SP(4-11)



(0,2 μ mol/kg) wurde eine kurzdauernde Blutdrucksenkung ausgelöst, die durch erneute Gabe des NK₁-Agonisten in Abständen von 10 Minuten wiederholt wurde.

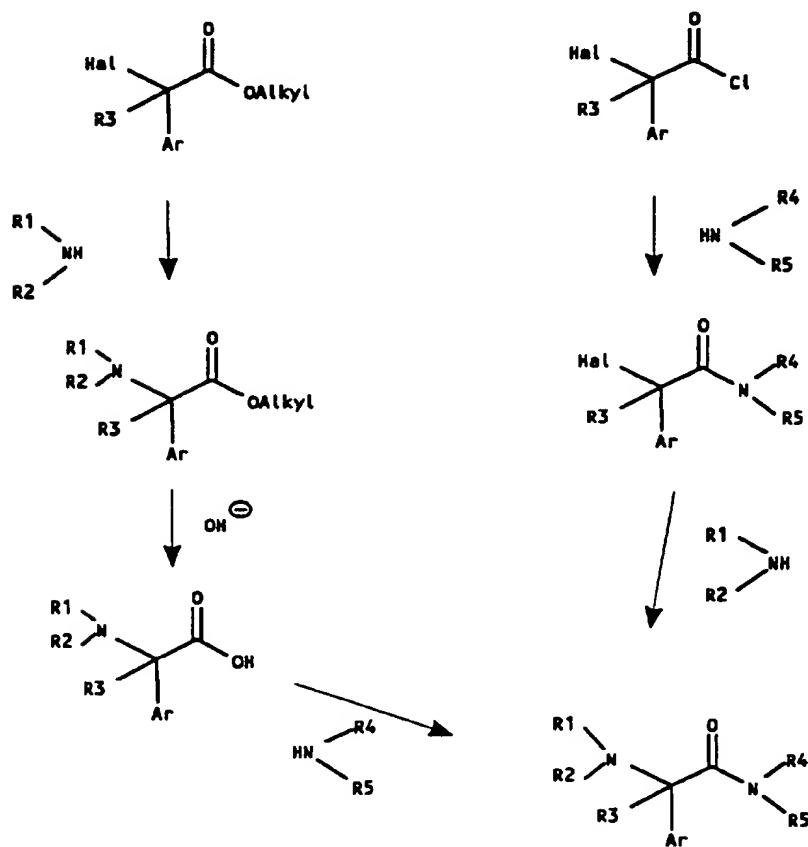
Anschließend wurde der Neurokinin-Antagonist intraduodenal verabreicht und eine in 10 Minuten Intervallen eine Blutdrucksenkung durch den NK₁-Agonisten induziert.

Die Hemmung der durch den genannten NK₁-Agonisten verursachten Blutdrucksenkung vor und nach Behandlung mit dem Neurokinin-Antagonisten wurde ermittelt.

Die Verbindung des Beispiels 5 ergab ID₅₀ = 1,4 mg/kg. (ID₅₀ ist die Dosis, die die durch den NK₁-Agonisten verursachte Blutdrucksenkung um 50% hemmt.)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Herstellung der Verbindungen kann auf verschiedene Weise erfolgen.
Die beiden gebräuchlichsten Verfahren sind im folgenden Schema dargestellt:



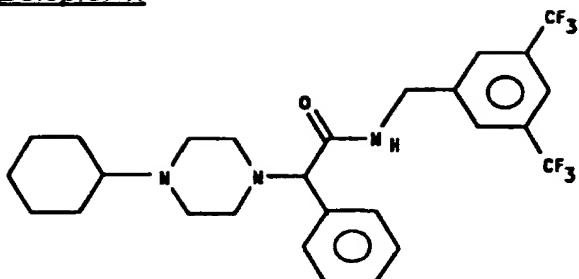
Verfahren A. Die Verknüpfung der Carbonsäure mit dem Amin $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^4$ kann auf verschiedene Weise erfolgen. Übliche Methoden sind Kupplungsverfahren wie sie in der Peptidchemie angewendet werden. Dabei wird ein Kupplungsreagens wie TBTU, DCCI / HOBT, CDI, etc. in etwa äquivalenter Menge zu den Kupplungspartnern eingesetzt. Geeignete Lösungsmittel sind DMF, THF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , Acetonitril oder andere indifferente Lösungsmittel oder deren Gemische. Der geeignete Temperaturbereich liegt zwischen -50°C und + 120°C, bevorzugt zwischen 0°C und 40°C.

Die Carbonsäure kann auch zunächst mittels SOCl_2 , SO_2Cl_2 , PCl_3 , PCl_5 oder PBr_3 oder deren Gemischen nach bekannten Verfahren in das entsprechende Säurehalogenid überführt werden, das anschließend in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B. CH_2Cl_2 , THF oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -50°C und +100°C, typischerweise bei 0° bis 20°C mit dem Amin $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^4$ umgesetzt wird.

Eine weitere Alternative besteht darin, die Carbonsäure nach bekannten Methoden zunächst in den Alkylester, üblicherweise den Methylester zu überführen, der dann in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B. DMF, Dioxan oder THF mit dem Amin $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^4$ zur Reaktion gebracht wird. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 20°C und 150°C, typischerweise zwischen 50°C und 120°C. Die Reaktion kann auch in einem Druckbehälter durchgeführt werden.

Verfahren B. Hierbei wird das nach bekannten Vorgehensweisen erhaltene α -Halogen-arylacetamidderivat mit dem Amin $\text{R}^1(\text{R}^2)\text{NH}$ unter Abspaltung von Halogen-wasserstoff zur Reaktion gebracht. Zum Abfangen des abgespaltenen (oder auch überschüssigen) Halogenwasserstoffs verwendet man anorganische Basen wie z.B. K_2CO_3 , NaHCO_3 oder CaCO_3 oder organische Basen wie z.B. Triethylamin, Hünig-Base, Pyridin oder DMAP, oder man verwendet das Amin $\text{R}^1(\text{R}^2)\text{NH}$ im Überschuß. Dabei verwendet man DMF, THF, Dioxan oder andere indifference Lösungsmittel. Der Temperaturbereich für die Reaktion liegt bei 0° - 100°C, typischerweise zwischen 10° und 80°C.

Verfahren C. Die erfindungsgemäß Verbindungen in denen R^5 nicht H ist, können auch wie folgt hergestellt werden: Zunächst synthetisiert man z.B. nach Verfahren A oder B die entsprechende Verbindung in der R^5 H ist. Anschließend führt man wie folgt eine N-Alkylierung durch, um so Alkyl, Cycloalkyl oder CH_2COOH einzuführen. Die erfindungsgemäße Verbindung worin R^5 H ist wird mit einer äquivalenten Menge NaH , NaNH_2 , KOH , NaOCH_3 oder einer anderen starken Base deprotoniert. Dabei verwendet man wasserfreie, indifference Lösungsmittel wie z.B. THF, Dioxan oder Diethylether. Anschließend gibt man das entsprechende Alkylierungsmittel in Form des entsprechenden Halogenids, Tosylats oder Mesylats langsam zu. Die Umsetzung wird im Temperaturbereich -50°C bis +100°C durchgeführt, typischerweise zwischen 0°C und +50°C. Das Verfahren ist in Beispiel 33 detailliert beschrieben.

Beispiel 1:

1. Stufe: 2,2 g 1-Cyclohexylpiperazin wurden in 150 ml wasserfreiem DMF gelöst, mit 2 g K_2CO_3 versetzt, 20 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 5°C abgekühlt. Es wurden 2,7 g (R,S)- α -Bromphenylessigsäuremethylester zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen, 2 x mit 10%iger KHCO_3 -Lösung und 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt, wobei 3,7 g (R,S)-1-Cyclohexyl-4-(2-phenylessigsäuremethylester)-piperazin als gelbes Öl erhalten wurden.

Ausbeute: ca. 100%.

2. Stufe: 2,3 g des Produkts aus der 1. Stufe wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit 14 ml 1 N NaOH versetzt und die entstehende Emulsion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 14 ml 1 N HCl neutralisiert, zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Isopropanol behandelt und der Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand erneut mit Isopropanol verrieben, der Feststoff abgesaugt und mit dem zuvor erhaltenen Feststoff vereinigt. So wurden 1,6 g (R,S)-1-Cyclohexyl-4-(2-phenylessigsäure)-piperazin als weisse Festsubstanz erhalten. Ausbeute: 75%.

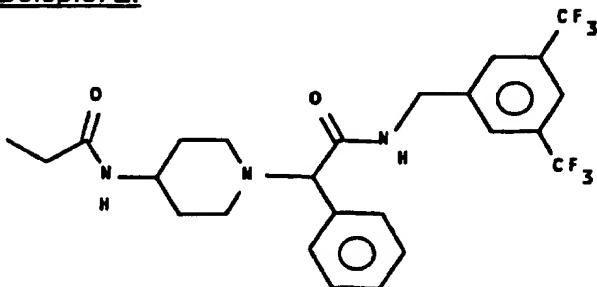
3. Stufe: 0,6 g des Produkts aus der 2. Stufe, 0,48 g 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzylamin und 0,32 g HOBT wurden in 60 ml CH_2Cl_2 (1 : 1) suspendiert und durch Zugabe von ca. 0,7 ml Hünig-Base auf pH 8,5 eingestellt. Es wurde mit 0,77 g TBTU versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde unter Vakuum eingeengt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und 2 x mit 10%iger, KHSO_4 -Lösung,

1 x mit ges. NaCl-Lösung, 2 x mit 10%iger KHCO_3 -Lösung und 1 x mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und eingeengt wobei Kristallisation eintrat. Es wurden 0,685 g (R,S)-1-Cyclohexyl-piperazinyl-4-[2-phenylessigsäure-N-(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)amid]

als gelbliche Festsubstanz erhalten. Ausbeute: 64 %.

Fp.: 124 - 129°C. FAB-MS: $(M+H)^+ = 528,2$.

Beispiel 2:



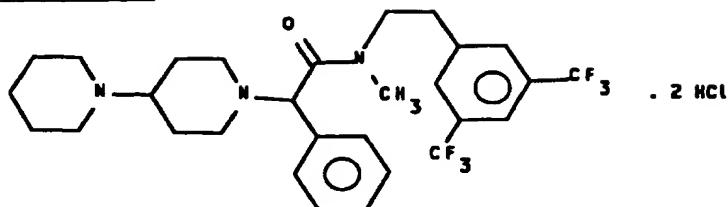
1. Stufe: 0,49 g 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzylamin wurde in 30 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst, mit 0,3 ml Triethylamin versetzt, die Mischung im Eisbad gekühlt und innerhalb von 20 min. eine Lösung von 0,46g (R,S)- α -Bromphenylessigsäurechlorid in 10 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Nach einem Wochenende bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgezogen und der feste Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Dabei wurden 0,6 g α -Bromphenylessigsäure-N-(bis-trifluormethyl-benzyl)-amid als hellbeige Festsubstanz erhalten.

Ausbeute: 43,5 %.

2. Stufe: 0,21 g 4-Propionylamino-piperidin-hydrochlorid wurden in 30 ml wasserfreiem DMF gelöst, mit 0,33 g K₂CO₃ versetzt und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Mischung wurden innerhalb von 20 Min. eine Lösung von 0,68 g des Produkts der 1. Stufe in 10 ml DMF zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert, das Filtrat eingeengt, der erhaltene ölige Rückstand in Essigester aufgenommen, 2 x mit 10%iger KHCO₃-Lösung und 1 x mit ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, das Filtrat eingeengt und der erhaltene halbfeste Rückstand mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Dabei wurden 0,33 g (R,S)-4-Propionylamino-1-[2-phenylessigsäure-N(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amid]-piperidin als weiße Festsubstanz erhalten.

Ausbeute: 64 %. Fp.: 189 - 191 ° C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 516,4$.

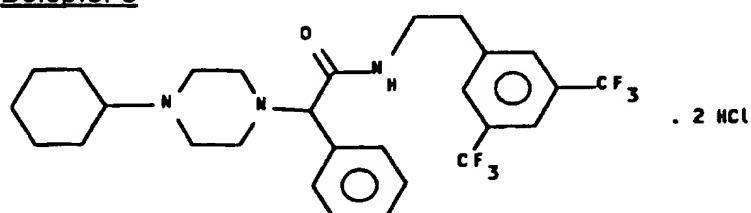
Beispiel 33

Fp.: > 240°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 556,4$

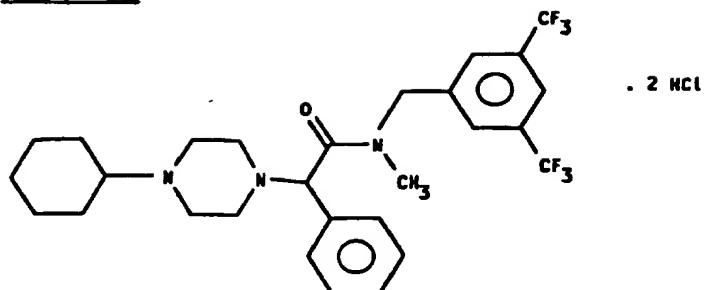
0,3 g der Verbindung Beispiel 25 wurden durch Behandlung mit $KHCO_3$ in die entsprechende Base überführt und getrocknet. Diese wurde in 5ml wasserfreiem THF gelöst, mit 34 mg NaH (60 %ig in Öl) versetzt und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 0,1 g Methyljodid hinzugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 ml THF/Wasser (1:1), dann mit 25 ml Wasser versetzt und 3x ausgeethert. Die vereinigten Etherextrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt wodurch 170 mg der gewünschten Verbindung als freie Base (Öl) erhalten wurden. Diese wurde durch Zugabe von etherischen HCl im Überschuß in das Dihydrochlorid überführt, das in Form gelber Kristalle anfiel.

Ausbeute: 113 mg (36 %).

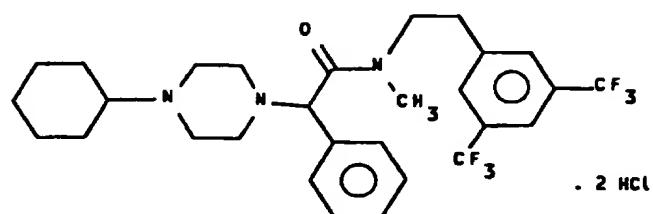
Analog können die anderen Verbindungen dieser Erfindung hergestellt werden, zum Beispiel die folgenden:

Beispiel 3

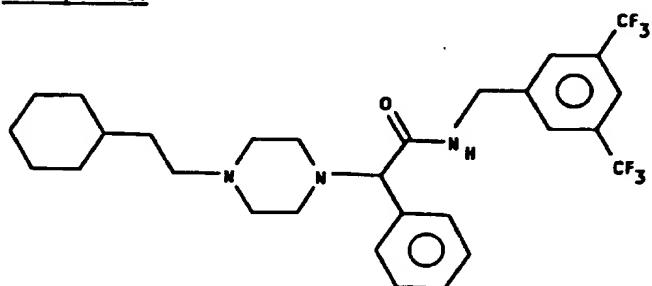
Fp: 235 - 238°C. FAB-MS: $(M+H)^+ = 542,2$.

Beispiel 4

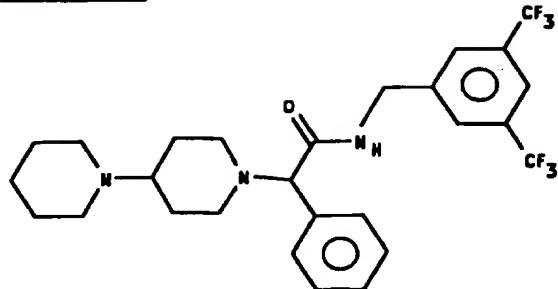
Fp: > 240°C (Zers.). FAB-MS: $(M + H)^+ = 542,3$.

Beispiel 5

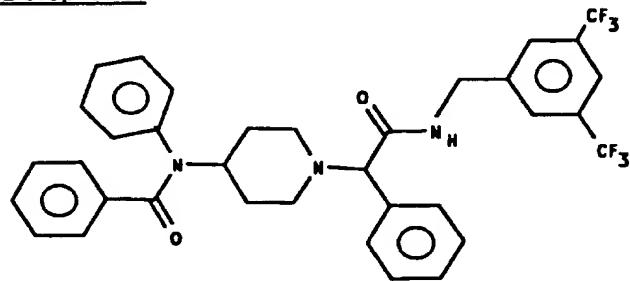
Fp.: 158 - 164°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 556,4$.

Beispiel 6:

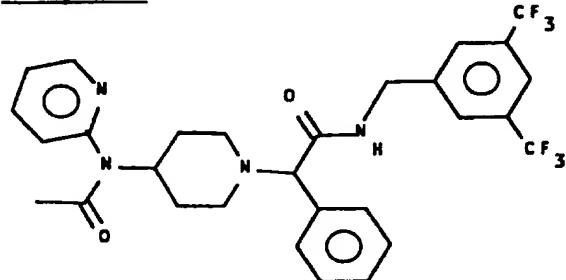
Fp.: 97 - 99°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 556,3$.

Beispiel 7:

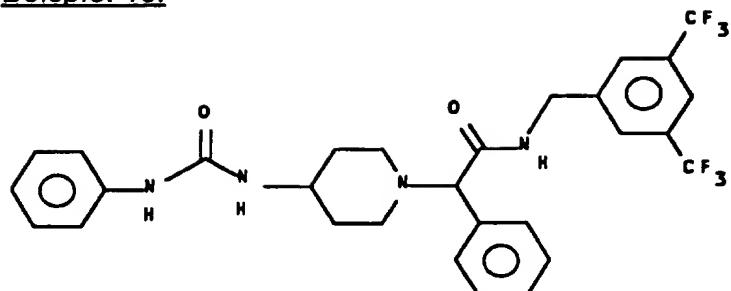
Fp: > 240° (Zers.); FAB-MS: $(M+H)^+ = 528,4$.

Beispiel 8:

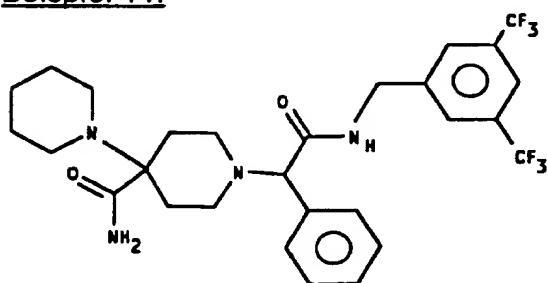
Fp.: 102 - 105° C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 640,3$.

Beispiel 9:

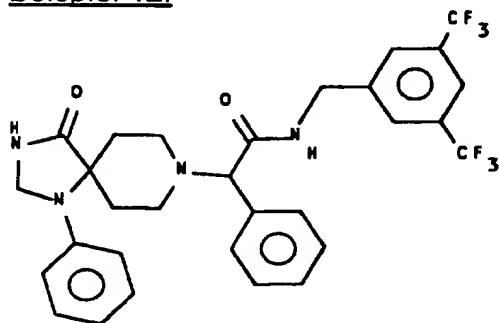
Fp.: 141-149°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 579,2$.

Beispiel 10:

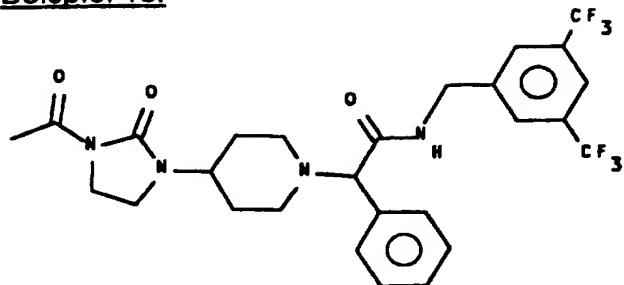
Fp: 218-223°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 579,3$.

Beispiel 11:

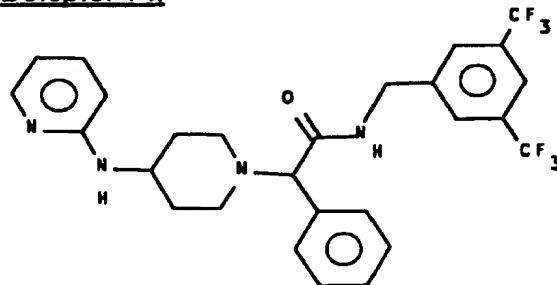
Fp.: > 220° (Zers.); FAB-MS $(M+H)^+ = 571,3$

Beispiel 12:

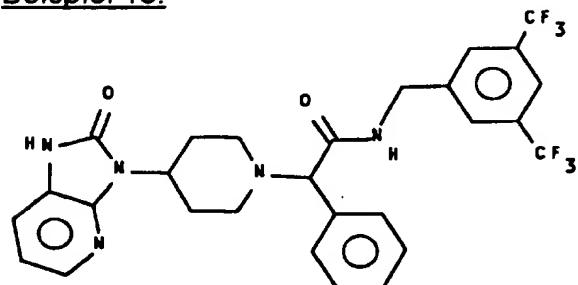
Fp.: 205-210°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 591,3$.

Beispiel 13:

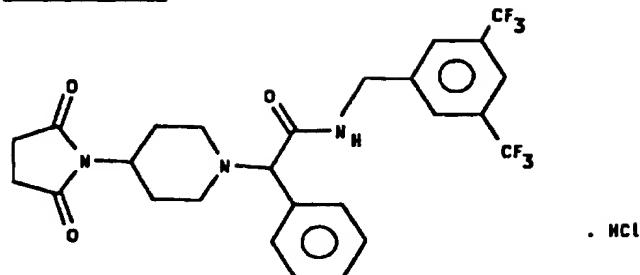
Fp.: 87 - 95°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 571,2$

Beispiel 14:

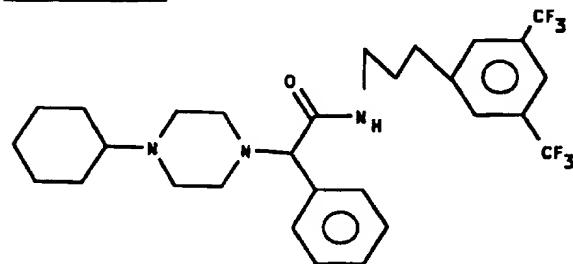
Fp.: 164-166°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 537,3$.

Beispiel 15:

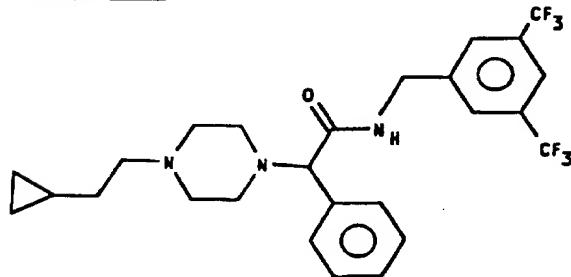
Fp.: 208 - 210°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 578,3$.

Beispiel 16:

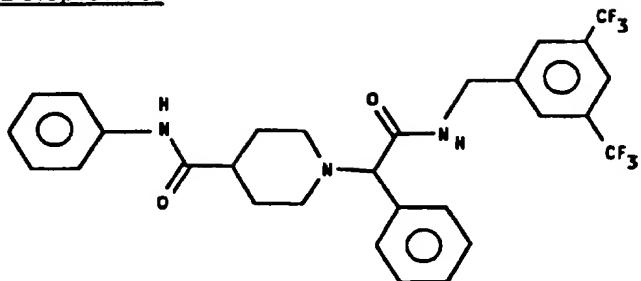
Fp.: 110-115°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 542,3$.

Beispiel 17:

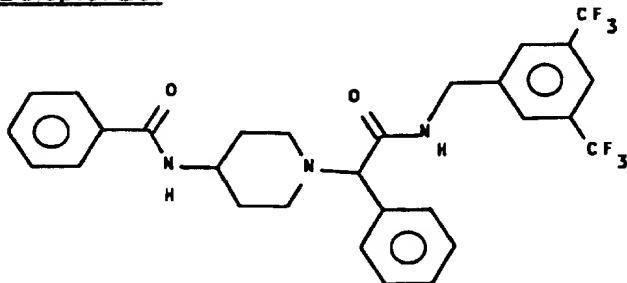
Fp.: 118 - 123 ° C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 556,3$

Beispiel 18:

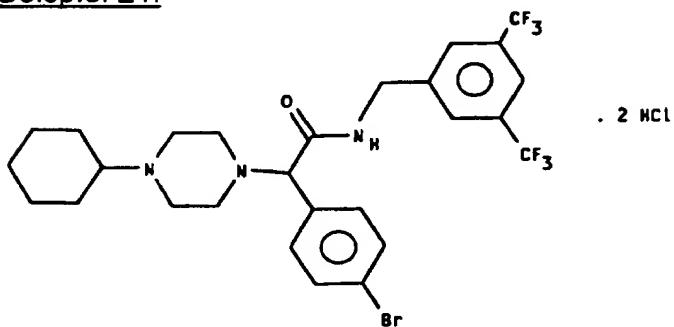
Fp: 134 - 136°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 514,3$

Beispiel 19:

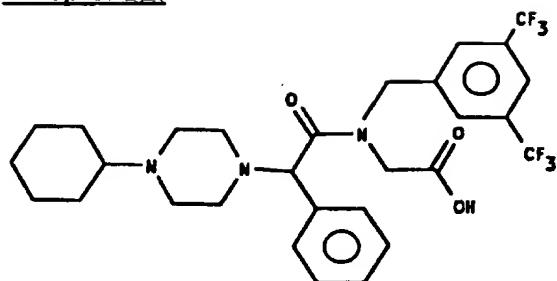
Fp: > 240° (Zers.); FAB-MS: $(M+H)^+ = 564$

Beispiel 20:

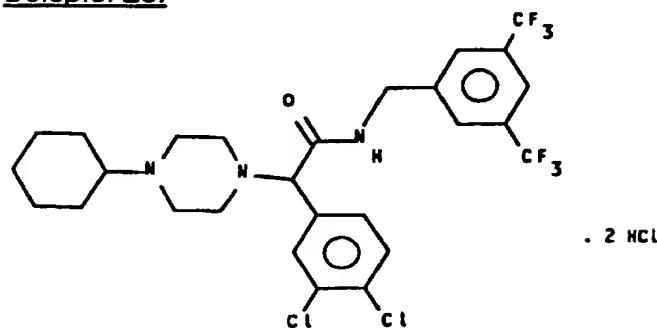
Fp.: 180 - 185°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 564,3$

Beispiel 21:

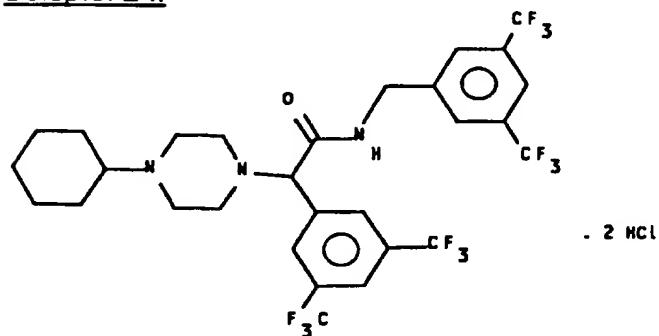
Fp: 228 - 232 °C; FAB-MS: $(M + H)^+ = 606/608$

Beispiel 22:

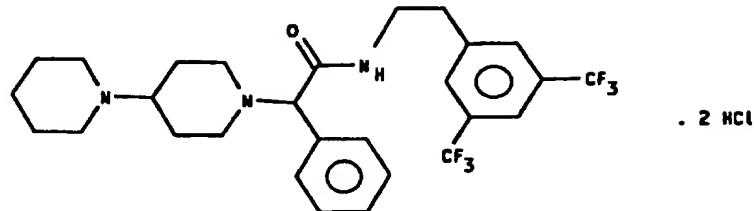
Fp: 70 - 73°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 586$

Beispiel 23:

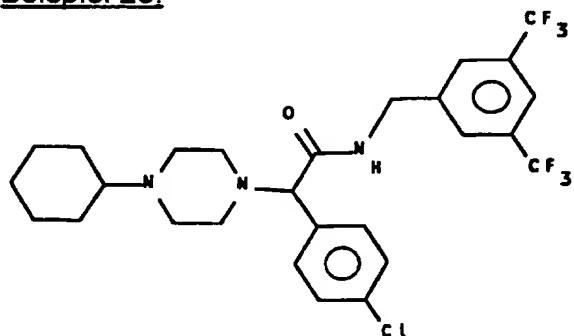
Fp: 248 - 254°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 596/598/600$.

Beispiel 24:

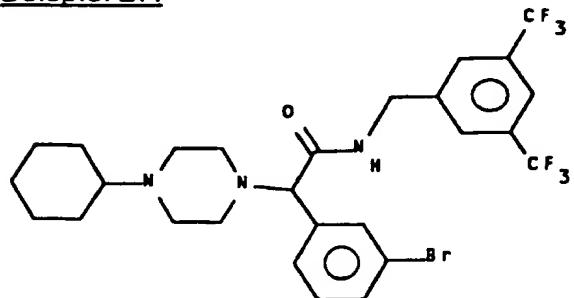
Fp.: 210°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 664,1$

Beispiel 25:

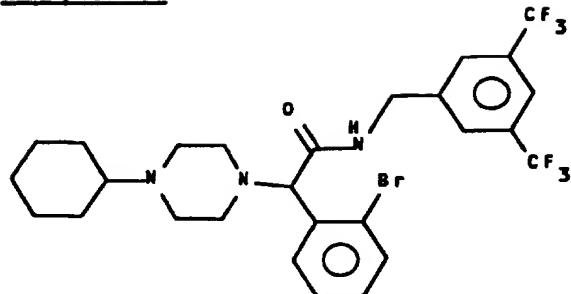
Fp.: 192 - 199°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 542,3$

Beispiel 26:

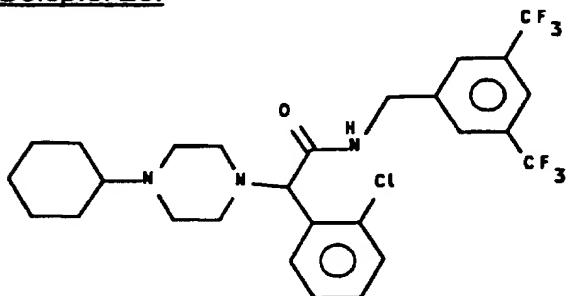
Fp.: 112 - 118°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 562/564$

Beispiel 27:

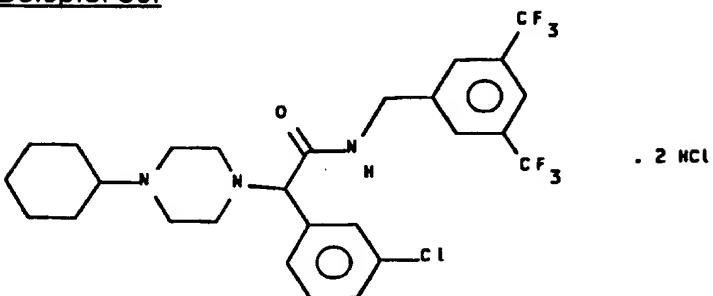
Fp: 124 - 127°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 606/608$

Beispiel 28:

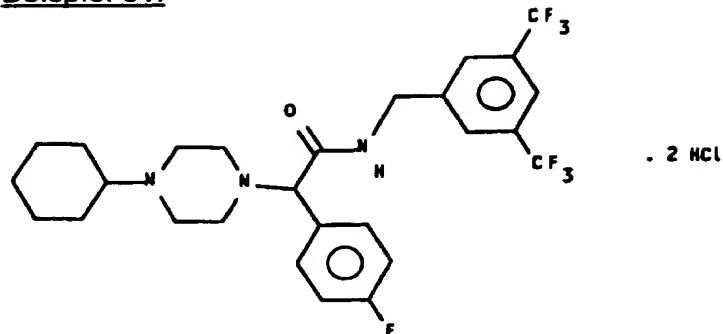
Fp.: 118 - 120°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 606/608$.

Beispiel 29:

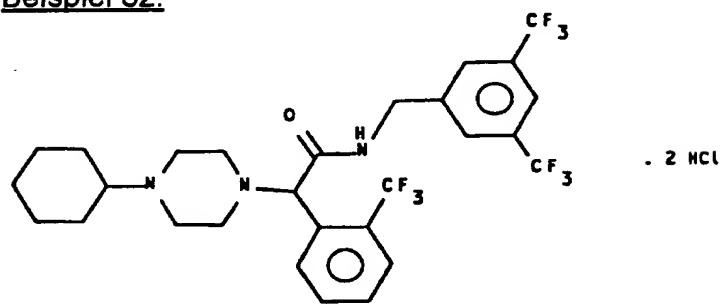
Fp.: 120 - 122°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 562/564$

Beispiel 30:

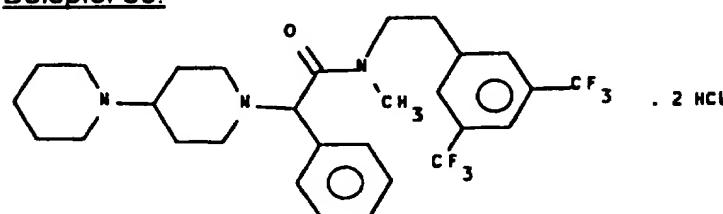
Fp: > 240°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 562/564$

Beispiel 31:

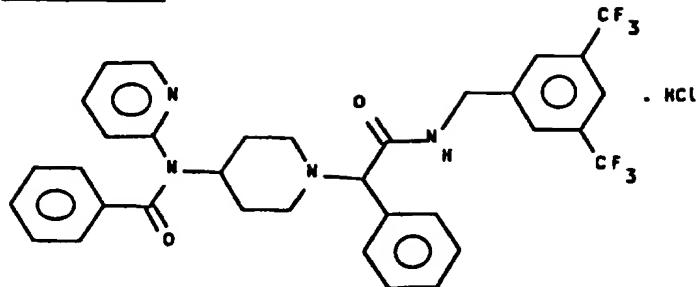
Fp.: > 240°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 546,3$

Beispiel 32:

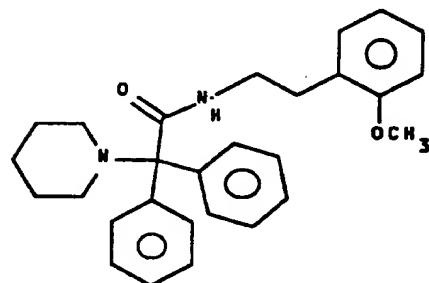
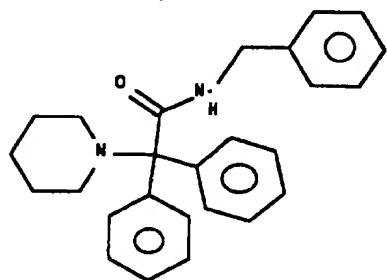
Fp.: 125- 130°C (Zers.); FAB-MS: $(M+H)^+ = 610,4$

Beispiel 33:

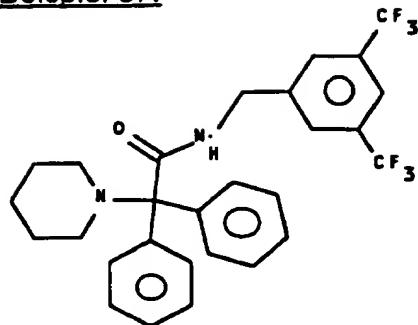
Fp.: > 240°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 556,4$

Beispiel 34:

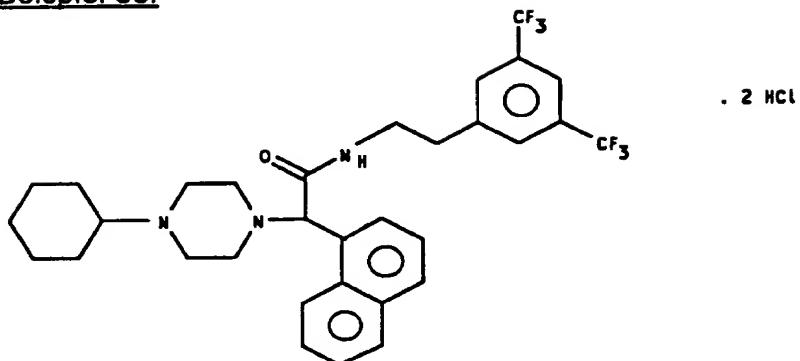
Fp.: 145 - 151 °C; FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 641,3$

Beispiel 35:Beispiel 36:

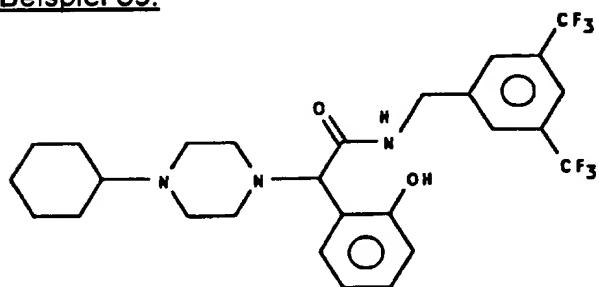
Fp.: 175-176,5 °C

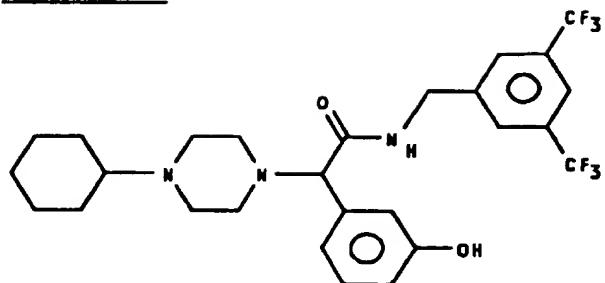
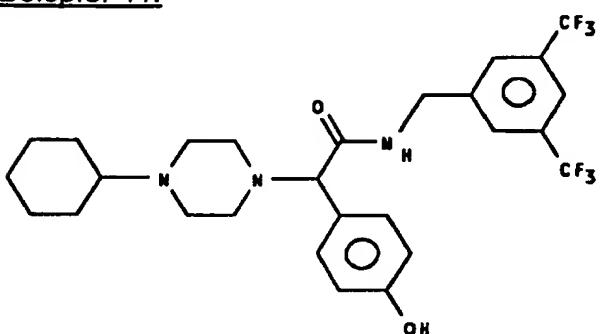
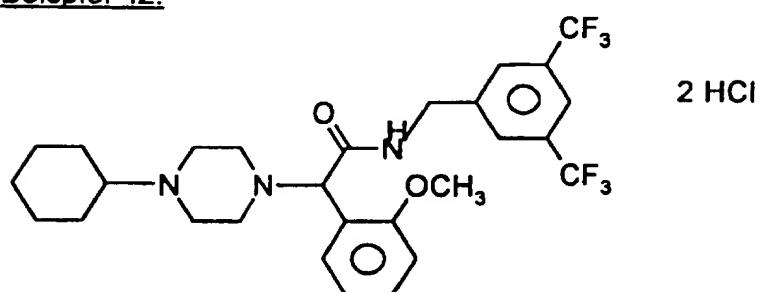
Beispiel 37:

Fp.: 157-158°C

Beispiel 38:

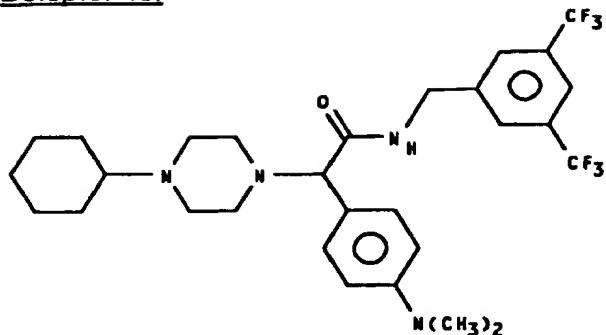
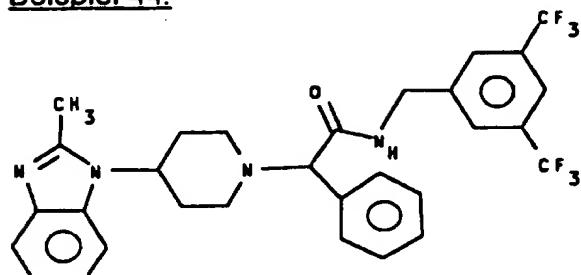
Fp.: 155 - 172°C;

FAB-MS: $(M + H)^+ = 592,2$ Beispiel 39:

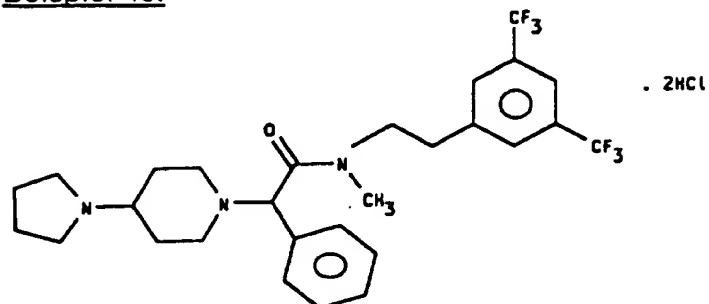
Beispiel 40:Beispiel 41:Beispiel 42:

Fp.: 142-150°C.

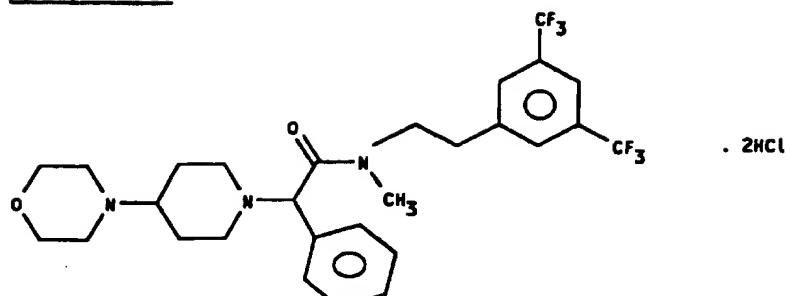
FAB-MS: (M + H)⁺ = 558,2

Beispiel 43:Beispiel 44:

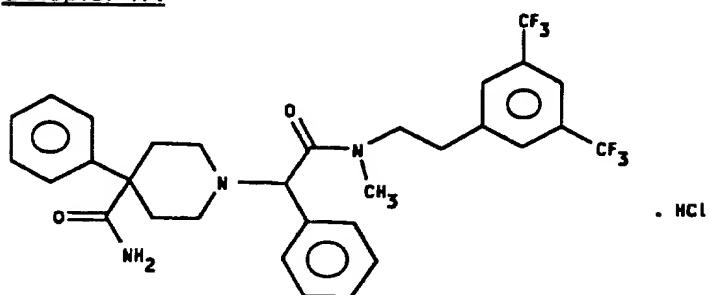
Fp.: 107 - 111°C; FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 575,6$

Beispiel 45:

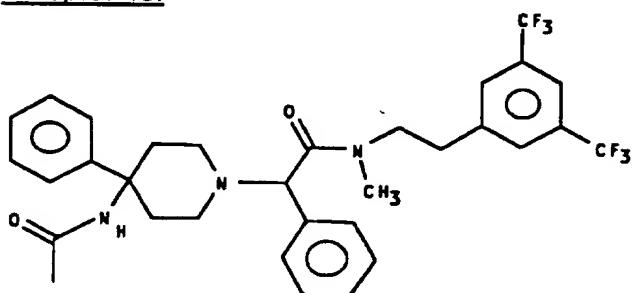
Fp.: >230°C

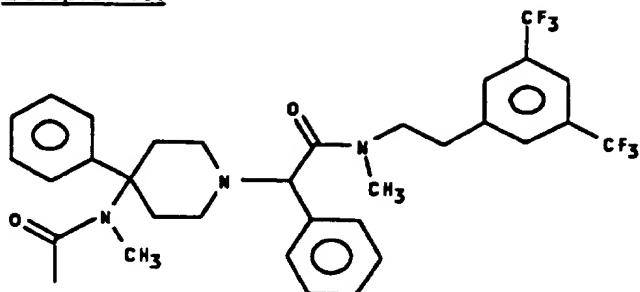
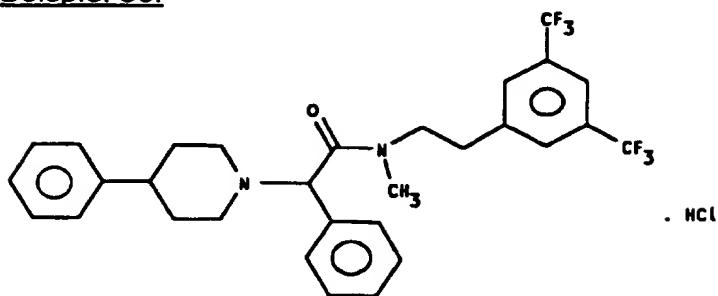
Beispiel 46:

Fp.: >230°C

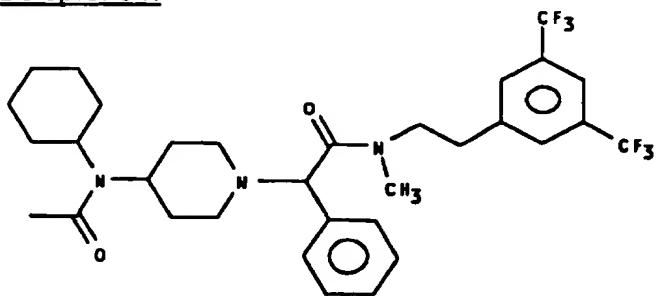
Beispiel 47:

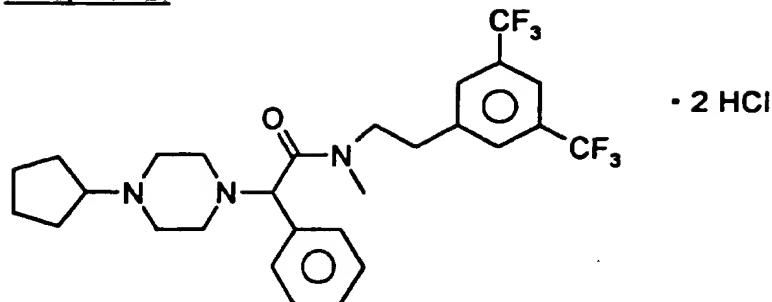
Fp.: 127 - 137°C

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 592$ Beispiel 48:

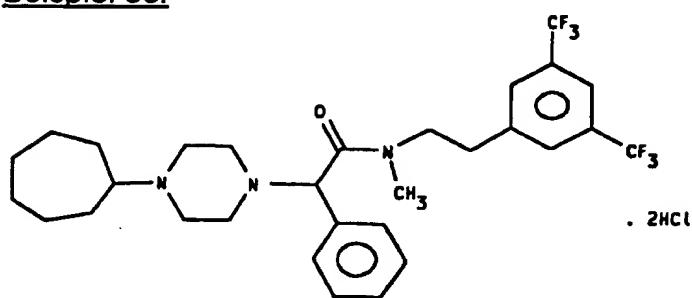
Beispiel 49:Beispiel 50:

Fp.: 106 - 110°C

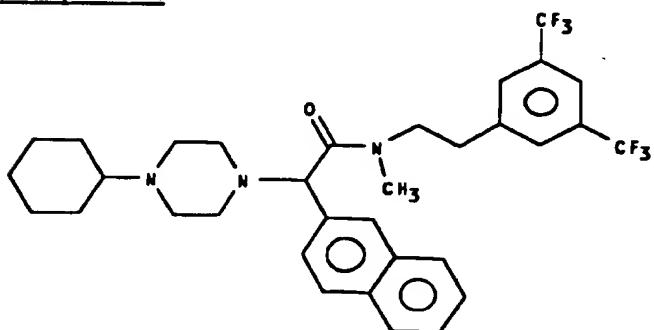
FAB-MS: $(M+H)^+ = 549,4$ Beispiel 51:

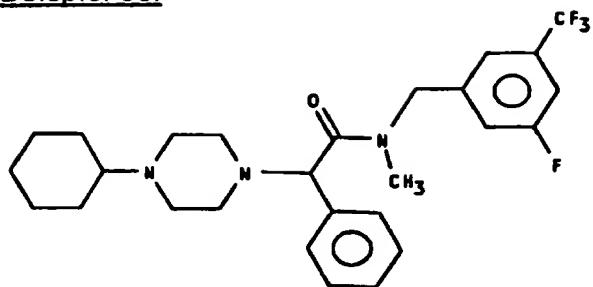
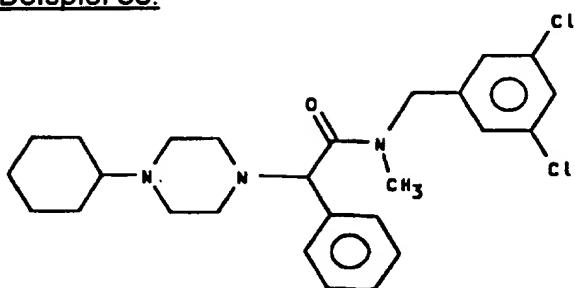
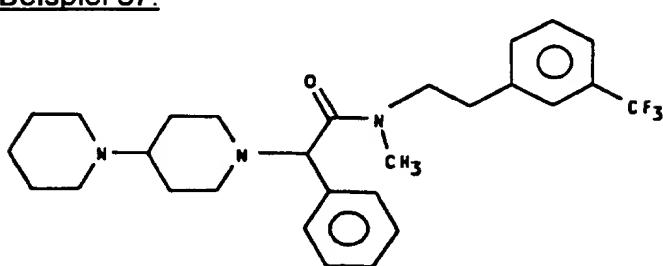
Beispiel 52:

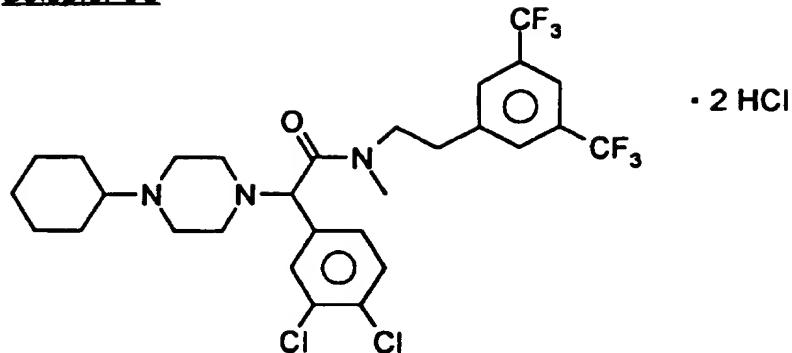
Fp.: 133-143°C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 542,3$ Beispiel 53:

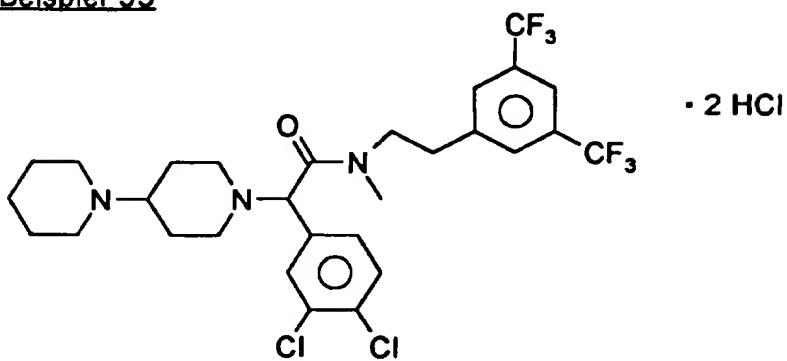
Fp.: 110 - 120°C

FAB-MS: $(M+H)^+ = 570,4$ Beispiel 54:

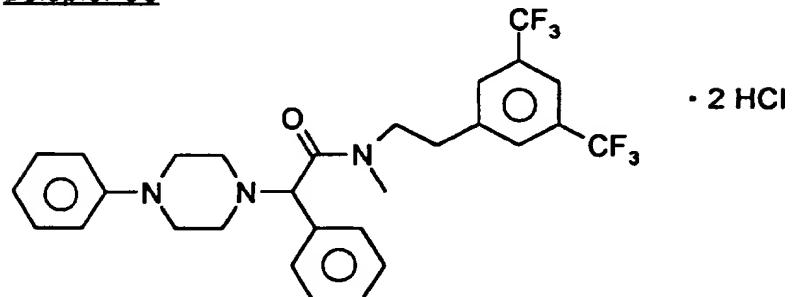
Beispiel 55:Beispiel 56:Beispiel 57:

Beispiel 58

Fp.: 212-216°C (Zers.)

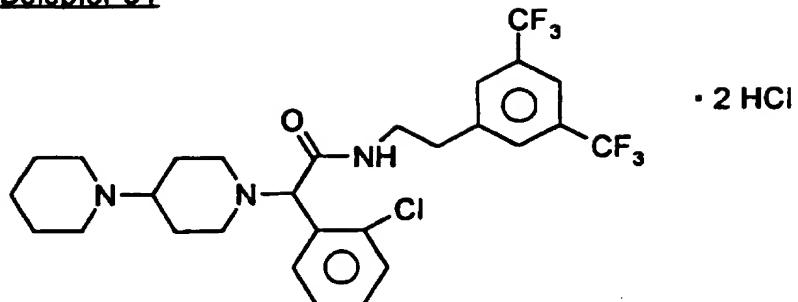
FAB-MS: $(M+H)^+ = 624,3 / 626,3 / 628,3$ Beispiel 59

Fp.: 244-246°C (Zers.)

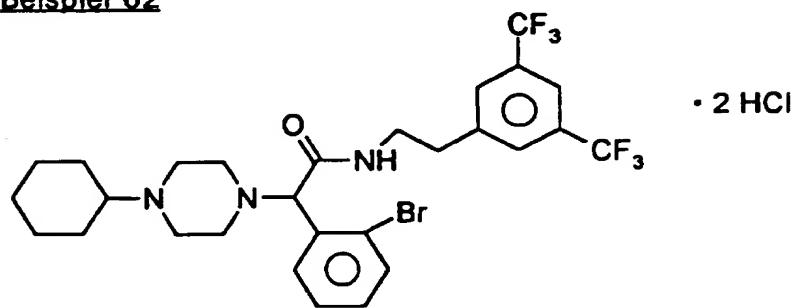
FAB-MS: $(M+H)^+ = 624,1 / 626,2 / 628$ Beispiel 60

Fp.: 113-123°C.

FAB-MS: $(M+H)^+ = 550,3$

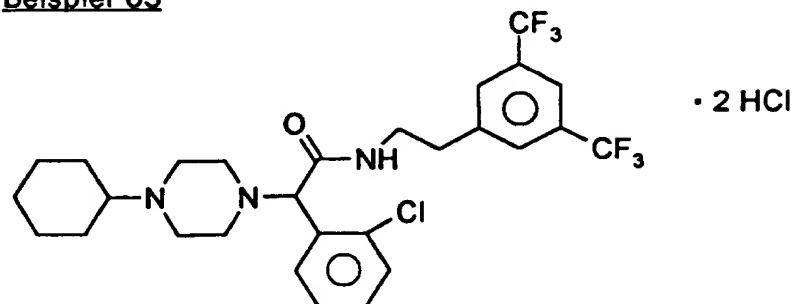
Beispiel 61

Fp.: 195-205°C.

Beispiel 62

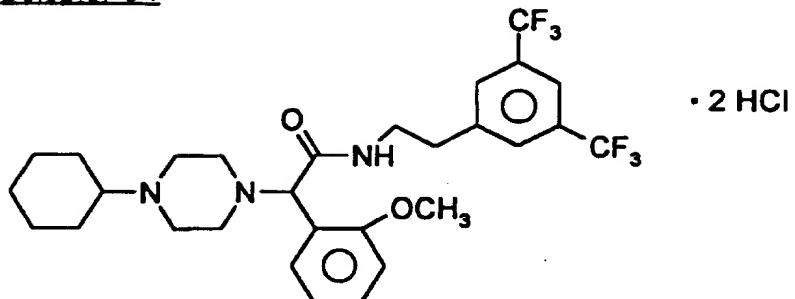
Fp.: 210-218°C.

FAB-MS: $(M + H)^+ = 620/622$

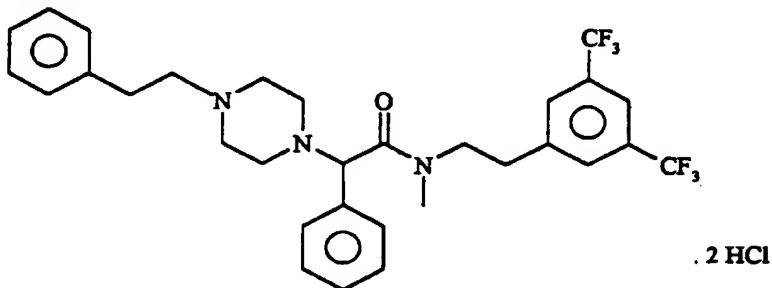
Beispiel 63

Fp.: 215-224°C

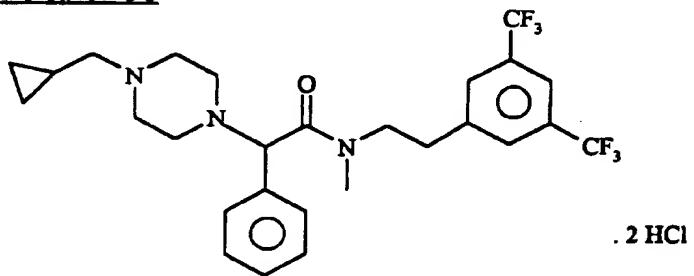
FAB-MS: $(M + H)^+ = 576/578$

Beispiel 64

Fp.: 85-92 °C

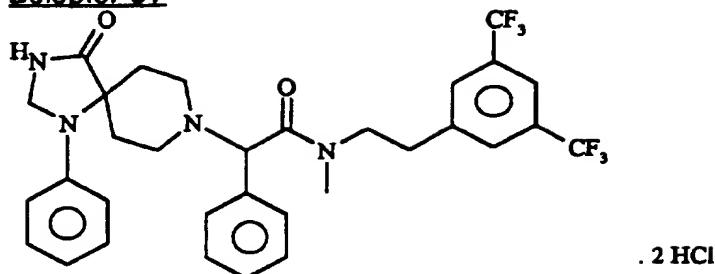
FAB-MS: $(M + H)^+ = 572,5$ Beispiel 65

Fp.: 148 - 156 ° C

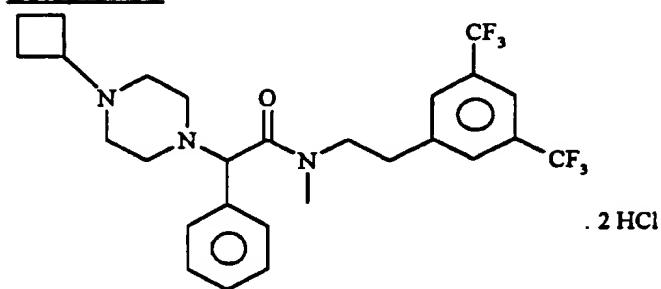
FAB-MS: $(M + H)^+ = 578,4$ Beispiel 66

Fp.: 113 - 117 ° C (Zers.)

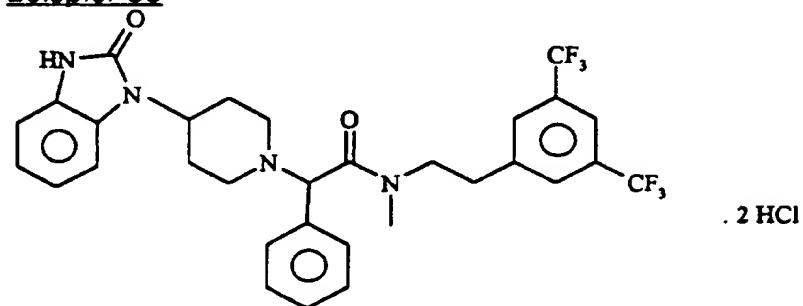
FAB-MS: $(M + H)^+ = 528,5$

Beispiel 67

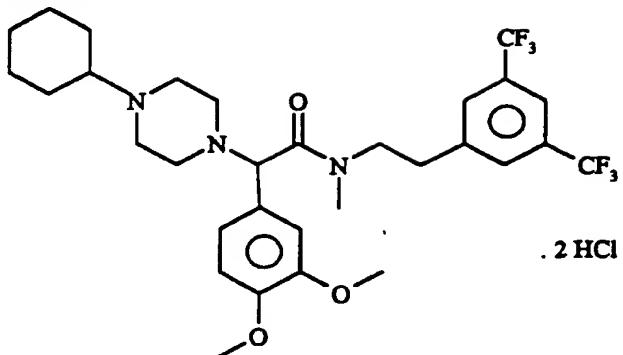
Fp.: 265 - 268 ° C (Zers.)
 FAB-MS: $(M + H)^+ = 619,3$

Beispiel 68

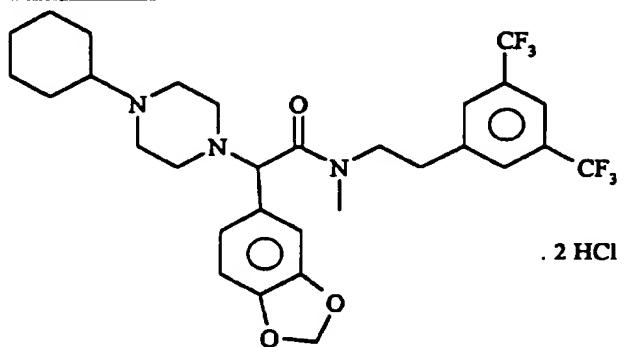
Fp.: 236 - 238 ° C (Zers.)
 FAB-MS: $(M + H)^+ = 528,3$

Beispiel 69

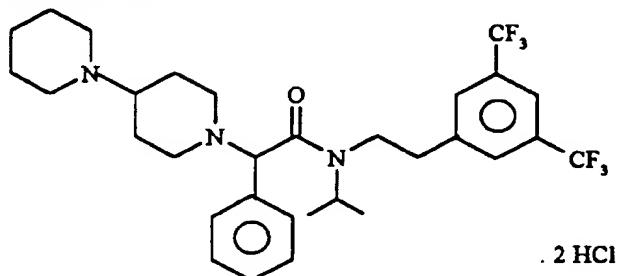
Fp.: 177 - 187 ° C
 FAB-MS: $(M + H)^+ = 605,3$

Beispiel 70

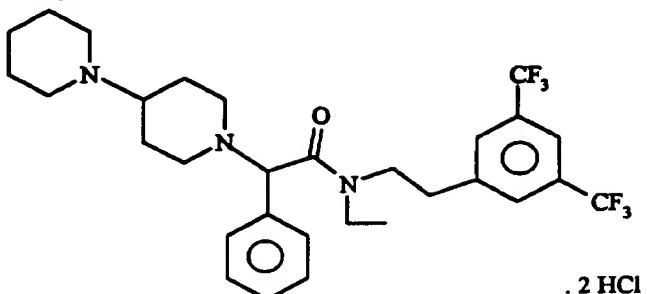
Fp.: 123 - 133 °C (Zers.)
FAB-MS: $(M + H)^+ = 616,3$

Beispiel 71

Fp.: 87 - 97 ° C
FAB-MS: $(M + H)^+ = 600,2$

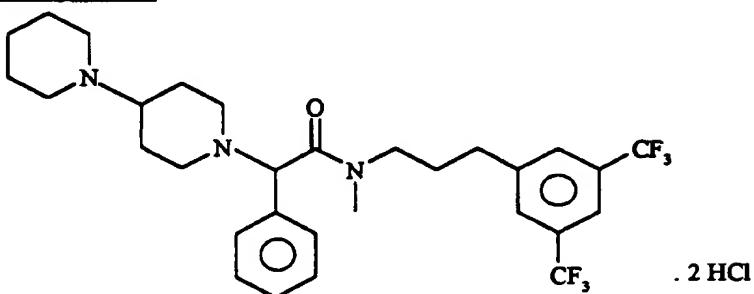
Beispiel 72

Fp.: > 230 ° C

Beispiel 73

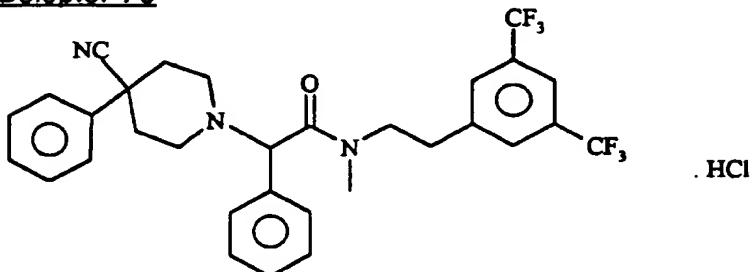
. 2 HCl

Fp.: > 230 ° C

Beispiel 74

. 2 HCl

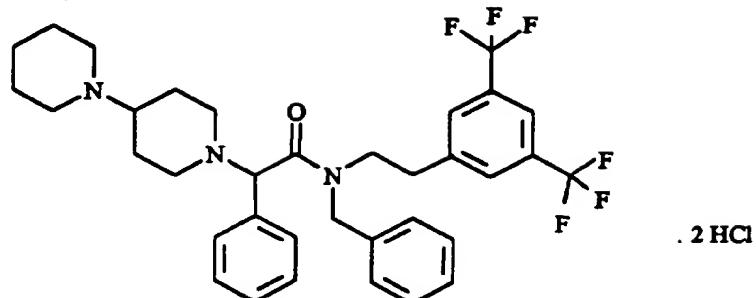
Fp.: > 230 ° C

Beispiel 75

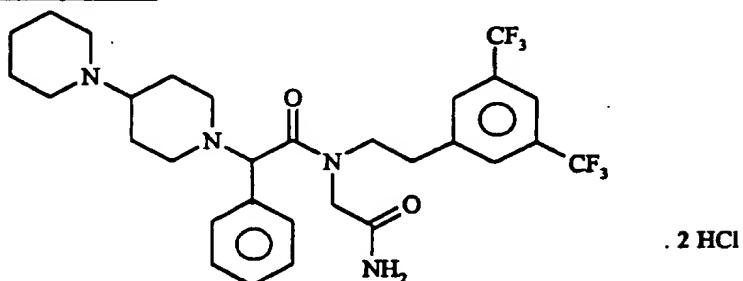
. HCl

Fp.: 91 - 98 ° C.

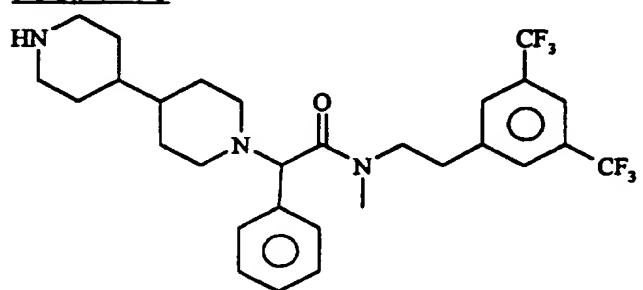
FAB-MS: $(M + H)^+ = 574,4$

Beispiel 76

Fp.: 234 - 236 ° C

Beispiel 77

Fp.: 195 - 198 ° C

Beispiel 78

Pharmazeutische Zubereitungen:Injektionslösung

200 mg Wirksubstanz *
1,2 mg Monokaliumdihydrogenphosphat = KH₂PO₄)
0,2 mg Dinatriumhydrogenphosphat =) (Puffer)
NaH₂PO₄.2H₂O)
94 mg Natriumchlorid) (Isotonans)
oder)
520 mg Glucose)
4 mg Albumin (Proteasenschutz)
q.s. Natronlauge)
q.s. Salzsäure) ad pH 6
ad 10 ml Wasser für Injektionszwecke

Injektionslösung

200 mg Wirksubstanz *
94 mg Natriumchlorid
oder
520 mg Glucose
4 mg Albumin
q.s. Natronlauge)
q.s. Salzsäure) ad pH 9
ad 10 ml Wasser für Injektionszwecke

Lyophilisat

200 mg Wirksubstanz *
520 mg Mannit (Isotonans/Gerüstbildner)
4 mg Albumin

Lösungsmittel 1 für Lyophilisat

10 ml Wasser für Injektionszwecke

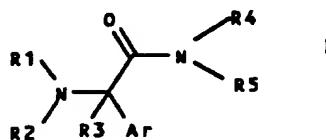
Lösungsmittel 2 für Lyophilisat

**20 mg Polysorbat®80 = Tween®80
(oberflächenaktiver Stoff)**

10 ml Wasser für Injektionszwecke

*** Wirksubstanz:** erfundungsgemäß e
Verbindung, z.B. die der
Beispiele 1 bis 78.

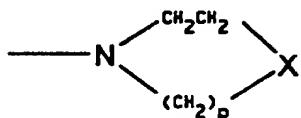
Dosis für Mensch von 67 kg: 1 bis 500 mg

Patentansprüche:**1. Arylglycinamidderivate der allgemeinen Formel I**

oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,
worin

Ar unsubstituiertes oder 1- bis 5-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten des Phenyl und Naphthyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), OH, (C₁-C₄)Alkyl, O-(C₁-C₄)Alkyl, CF₃, OCF₃ oder NR⁹R¹⁰ (worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind] oder Ar durch -OCH₂O- oder -O(CH₂)₂O- substituiertes Phenyl ist;

R¹ und **R²** zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



bilden, worin
p 2 oder 3 ist,

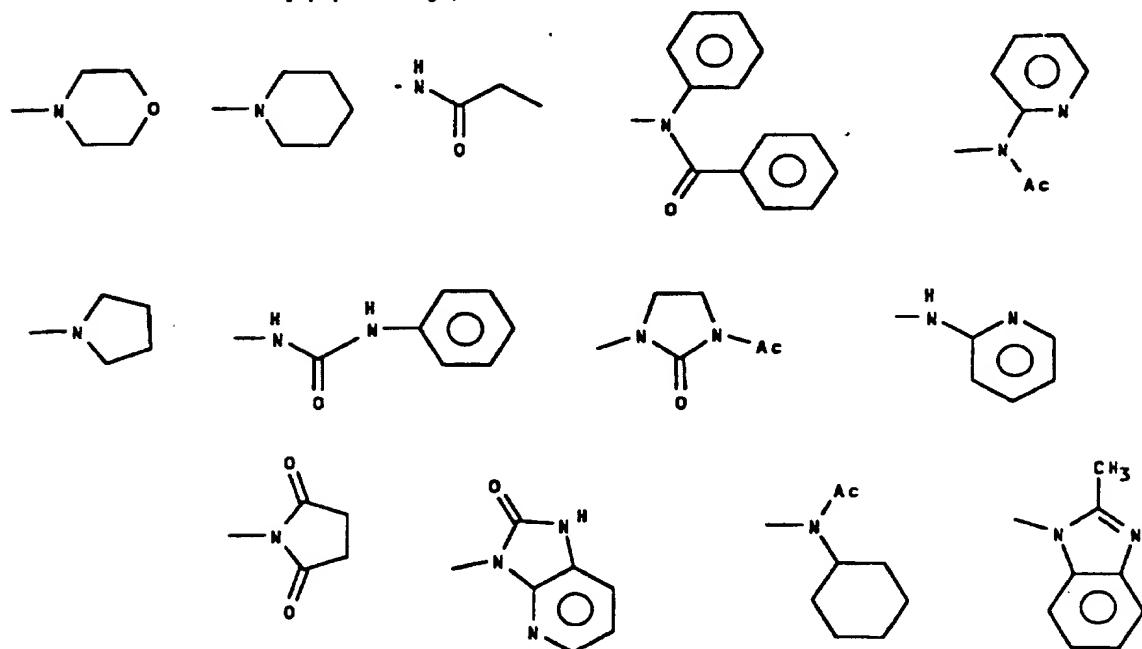
X Sauerstoff, N(CH₂)_nR⁶ oder CR⁷R⁸ bedeutet,
worin

n 0, 1 oder 2 ist,

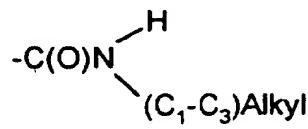
R⁶ (C₃-C₇)Cycloalkyl, Phenyl oder Naphthyl ist, wobei das Phenyl 1- bis 3-fach substituiert sein kann durch Halogen (F, Cl, Br, J), (C₁-C₄)Alkyl, O-(C₁-C₄)Alkyl, CF₃, OCF₃ oder NR¹⁵R¹⁶ (worin R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind);

R^7 und R^8 eine der folgenden Bedeutungen hat

- a) R^7 und R^8 sind H wenn R^3 unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl ist,
- b) R^7 ist Phenyl, durch 1 bis 3 Substituenten substituiertes Phenyl [worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C_1 - C_4)Alkyl, O- $(C_1$ - $C_4)$ Alkyl, CF_3 oder OCF_3 sind], Piperidinyl, 1-Methylpiperidinyl,



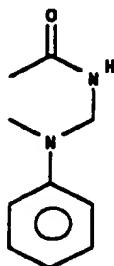
wenn R^8 H, -CONH₂, -NHC(O)CH₃, -N(CH₃)C(O)CH₃, CN,



oder $-C(O)N((C_1-C_3)\text{Alkyl})_2$ ist,

oder

c) R⁷ und R⁸ bilden zusammen den Rest



R³ H, (C₁-C₄)Alkyl, unsubstituiertes oder 1-3fach substituiertes Phenyl ist, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C₁-C₄)Alkyl, O-(C₁-C₄)Alkyl, CF₃, OCF₃ oder NR¹⁷R¹⁸ (worin R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind;

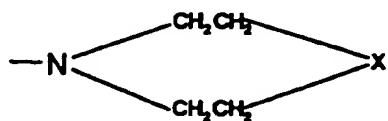
R⁴ Phenyl(C₁-C₄)alkyl oder Naphthyl(C₁-C₄)alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), (C₁-C₄)Alkyl, O-(C₁-C₄)Alkyl, CF₃, OCF₃ oder NR¹⁹R²⁰ (worin R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander H, Methyl oder Acetyl sind) sind;

und

R⁵ H, (C₁-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, CH₂COOH, -CH₂C(O)NH₂, -OH oder Phenyl(C₁-C₄)alkyl bedeutet.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin

R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen Ring der Formel



bilden, worin

X $N(CH_2)_nR^6$ oder CR^7R^8 bedeutet,
worin n, R^6 , R^7 und R^8 wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin

X $N(CH_2)_nR^6$ ist, worin n 0, 1 oder 2 ist und R^6 (C_3-C_7)Cycloalkyl oder Phenyl ist.

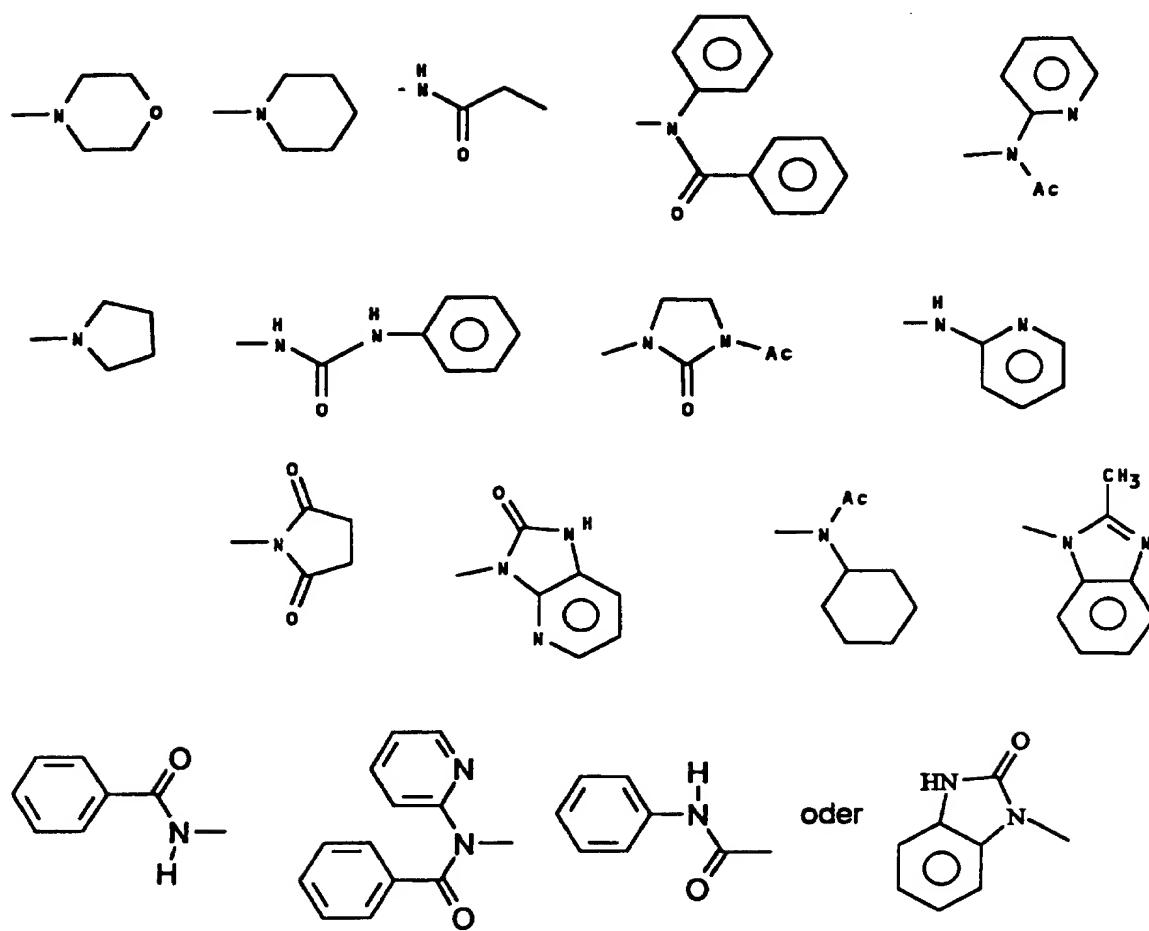
4. Verbindung nach Anspruch 3, worin n 0 ist und R^6 (C_3-C_7)Cycloalkyl.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin R^6 Cyclobutyl oder Cyclohexyl ist.

6. Verbindung nach Anspruch 2, worin X CR^7R^8 ist, worin

R^7 und R^8 eine der folgenden Bedeutungen hat

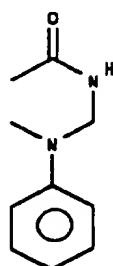
- a) R^7 und R^8 sind H wenn R^3 unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl ist,
- b) R^7 ist Phenyl, Piperidinyl,



wenn R⁸ H, -CONH₂, -NHC(O)CH₃, -N(CH₃)C(O)CH₃ oder CN ist,

oder

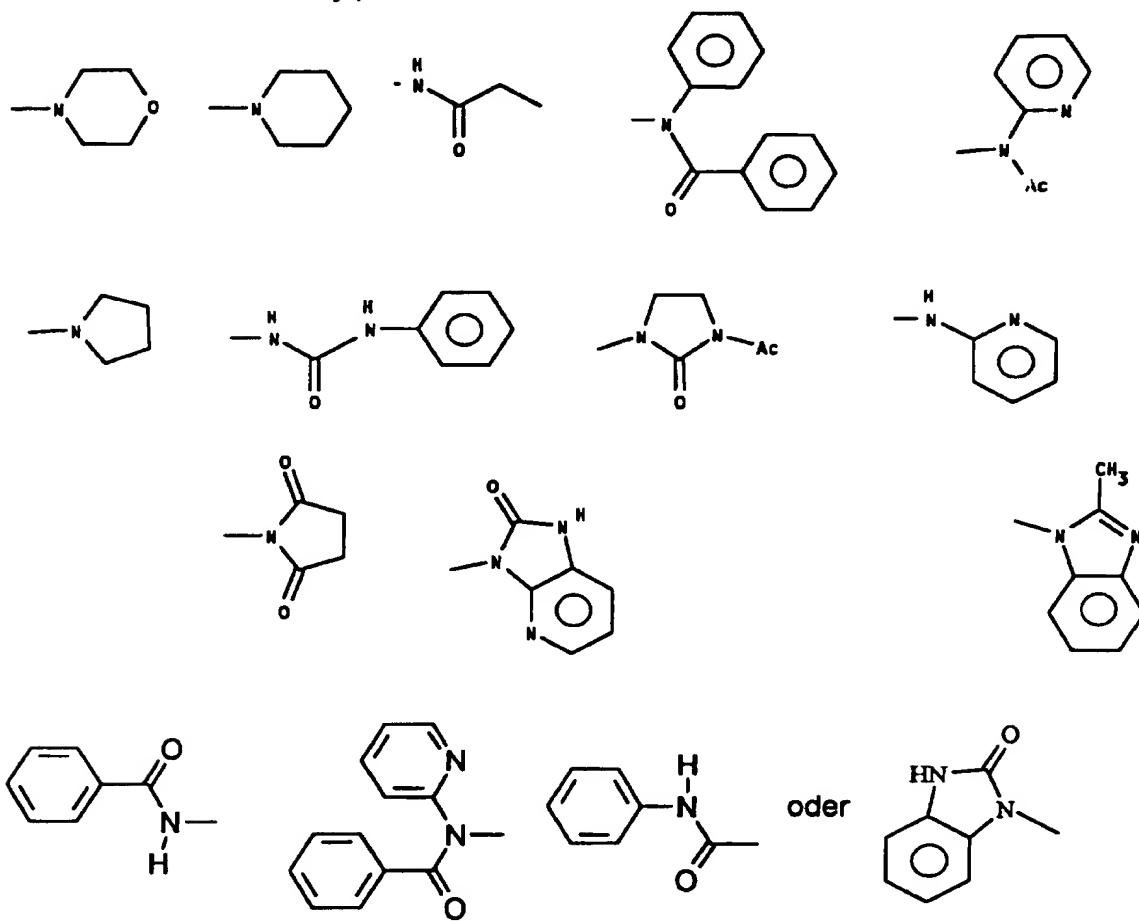
c) R⁷ und R⁸ bilden zusammen den Rest



7. Verbindung nach Anspruch 6, worin

R^7 und R^8 eine der folgenden Bedeutungen hat

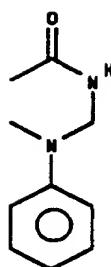
- a) R^7 und R^8 sind H wenn R^3 unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl ist,
- b) R^7 ist Phenyl,



wenn R^8 H, -CONH₂ oder CN ist,

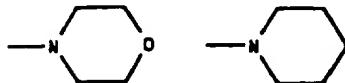
oder

- c) R^7 und R^8 bilden zusammen den Rest



8. Verbindung nach Anspruch 7, worin

R^7 Phenyl,



oder —N— ist

und R^8 H oder CN ist.

9. Verbindung nach Anspruch 8, worin R^7 Pyridino und R^8 H ist.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin

Ar unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten des Phenyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), OH, Methyl, Methoxy, CF_3 , OCF_3 oder Dimethylamin sind] oder Ar durch - OCH_2O - substituiertes Phenyl ist, wobei diese Gruppe die Positionen 2 und 3 oder 3 und 4 des Phenyl verbindet.

11. Verbindung nach Anspruch 10, worin

Ar unsubstituiertes oder 1- oder 2-fach substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes Naphthyl ist, [wobei die Substituenten des Phenyl unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br) Methoxy oder CF₃ sind] oder Ar durch -OCH₂O- substituiertes Phenyl ist, wobei diese Gruppe die Positionen 2 und 3 oder 3 und 4 des Phenyl verbindet.

12. Verbindung nach Anspruch 11, worin Ar Phenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,4-Methylendioxyphenyl ist.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin R³ H ist.14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin R³ Phenyl ist.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin

R⁴ Phenyl(C₁-C₃)alkyl bedeutet, worin Phenyl durch 1 oder 2 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander Halogen (F, Cl, Br, J), Methyl, Methoxy, CF₃ oder OCF₃ sind;

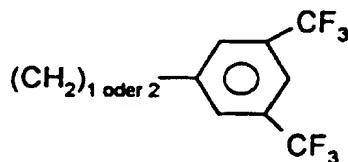
und

R⁵ H, (C₁-C₃)Alkyl, CH₂COOH, -CH₂C(O)NH₂ oder Phenethyl bedeutet.

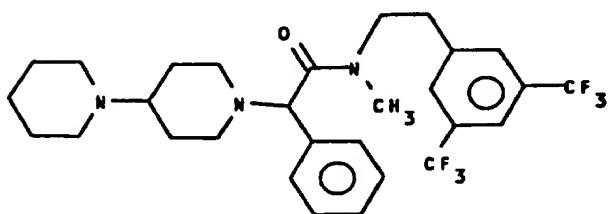
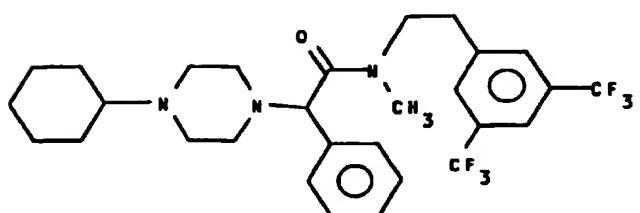
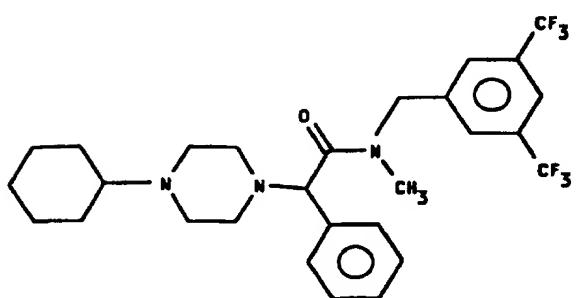
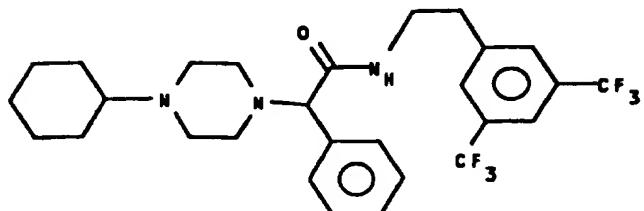
16. Verbindung nach Anspruch 15, worin

R⁴

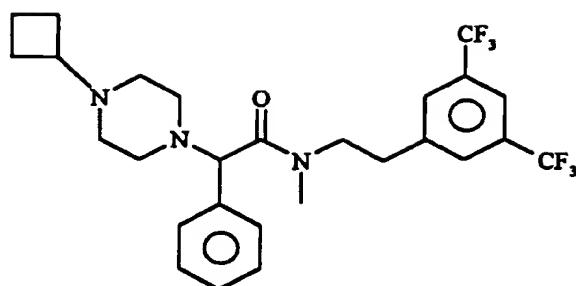
ist



und R⁵ H oder CH₃.

17. Verbindung nach Anspruch 1, die

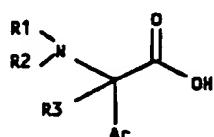
oder



ist.

18. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Säure

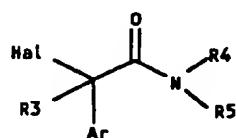


oder deren Halogenid oder Alkylester mit einem Amin



umsetzt;

b) ein α -Halogenarylacetamid



mit einem Amin



umsetzt; oder

c) eine Verbindung I, in der R⁵ H ist N-alkyliert;

und eine so erhaltene Verbindung als freie Verbindung oder als deren pharmazeutisch annehmbares Salz isoliert.

19. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17.
20. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.
21. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 96/01548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 6	C07D295/14	C07D211/58	C07D211/66	C07D471/10	C07D401/04
	C07D401/12	C07D211/62	C07D211/64	C07D211/26	A61K31/495
	A61K31/445				

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,94 10146 (ZENECA LIMITED) 11 May 1994 see page 58 - page 65; claims ---	1-19
A	WO,A,94 01402 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED) 20 January 1994 see page 37 - page 42; claims ---	1-19
A	US,A,3 862 946 (HERBERT JOHN HAVERA) 28 January 1975 see column 4; example 1 ---	1-19
A	US,A,3 906 100 (HERBERT JOHN HAVERA) 16 September 1975 see column 3; example 1 ---	1-19
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

4

Date of the actual completion of the international search

13 August 1996

Date of mailing of the international search report

20.08.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luyten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 96/01548

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,3 518 274 (WALLACE GLENN STRYCKER) 30 June 1970 see column 4; example 1 ---	1-19
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, no. 13, 25 March 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 59230g, page 5715; column 1; XP002010710 see abstract & INDIAN J. APPL. CHEM., vol. 30, no. 1-2, 1967, page 11-13 K.J. SHAH ET AL: ---	1-19
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 76, no. 11, 13 March 1972 Columbus, Ohio, US; abstract no. 54228t, page 7; column 1; XP002010711 see abstract & INDIAN J. PHARM., vol. 33, no. 5, 1971, pages 86-89, PATEL B. M. ET AL: ---	1-19
A	TETRAHEDRON LETTERS, vol. 15, April 1967, pages 1387-1390, XP002010709 K. NAGARAJAN ET AL: ---	1-19
P,A	WO,A,95 26335 (SANOFI) 5 October 1995 see page 70 - page 93; claims ---	1-19
P,A	WO,A,96 08480 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 21 March 1996 see page 79 - page 92; claims -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/EP 96/01548**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although claims 20-21 relate to a method of treatment of the human or animal body (diagnostic procedure on the human or animal body), the research was carried out, based on the alleged effects of the compound or composition.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/01548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9410146	11-05-94	AU-B-	5374294	24-05-94
		CN-A-	1094723	09-11-94
		EP-A-	0667858	23-08-95
		JP-T-	8502511	19-03-96
		ZW-A-	13893	27-07-94
		ZA-A-	9307915	03-05-94
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9401402	20-01-94	AU-B-	4713293	31-01-94
-----	-----	-----	-----	-----
US-A-3862946	28-01-75	US-A-	3906100	16-09-75
-----	-----	-----	-----	-----
US-A-3906100	16-09-75	US-A-	3862946	28-01-75
-----	-----	-----	-----	-----
US-A-3518274	30-06-70	NONE		
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9526335	05-10-95	FR-A-	2717802	29-09-95
		AU-B-	2142295	17-10-95
		EP-A-	0700382	13-03-96
		HU-A-	73226	29-07-96
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9608480	21-03-96	DE-A-	19520499	21-03-96
		AU-B-	3567195	29-03-96
-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 96/01548

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D295/14 C07D211/58 C07D211/66 C07D471/10 C07D401/04 C07D401/12 C07D211/62 C07D211/64 C07D211/26 A61K31/495 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,94 10146 (ZENECA LIMITED) 11.Mai 1994 siehe Seite 58 - Seite 65; Ansprüche ---	1-19
A	WO,A,94 01402 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED) 20.Januar 1994 siehe Seite 37 - Seite 42; Ansprüche ---	1-19
A	US,A,3 862 946 (HERBERT JOHN HAVERA) 28.Januar 1975 siehe Spalte 4; Beispiel 1 ---	1-19
A	US,A,3 906 100 (HERBERT JOHN HAVERA) 16.September 1975 siehe Spalte 3; Beispiel 1 ---	1-19
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Später Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

4 Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abendatum des internationalen Recherchenberichts

13.August 1996

20.08.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Luyten, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inn	onales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01548	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US,A,3 518 274 (WALLACE GLENN STRYCKER) 30.Juni 1970 siehe Spalte 4; Beispiel 1 ---	1-19
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, no. 13, 25.März 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 59230g, Seite 5715; Spalte 1; XP002010710 siehe Zusammenfassung & INDIAN J. APPL. CHEM., Bd. 30, Nr. 1-2, 1967, Seite 11-13 K.J. SHAH ET AL: ---	1-19
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 76, no. 11, 13.März 1972 Columbus, Ohio, US; abstract no. 54228t, Seite 7; Spalte 1; XP002010711 siehe Zusammenfassung & INDIAN J. PHARM., Bd. 33, Nr. 5, 1971, Seiten 86-89, PATEL B. M. ET AL: ---	1-19
A	TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 15, April 1967, Seiten 1387-1390, XP002010709 K. NAGARAJAN ET AL: ---	1-19
P,A	WO,A,95 26335 (SANOFI) 5.Oktober 1995 siehe Seite 70 - Seite 93; Ansprüche ---	1-19
P,A	WO,A,96 08480 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 21.März 1996 siehe Seite 79 - Seite 92; Ansprüche -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01548

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprueche 20-21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Koerpers (Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Koerper vorgenommen wird) beziehen, wurde die Recherche durchgefuehrt und gruendete sich auf die angefuehrten Wirkungen
2. Ansprüche Nr. der Verbindung/Zusammensetzung. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01548

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9410146	11-05-94	AU-B-	5374294	24-05-94
		CN-A-	1094723	09-11-94
		EP-A-	0667858	23-08-95
		JP-T-	8502511	19-03-96
		ZW-A-	13893	27-07-94
		ZA-A-	9307915	03-05-94
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9401402	20-01-94	AU-B-	4713293	31-01-94
-----	-----	-----	-----	-----
US-A-3862946	28-01-75	US-A-	3906100	16-09-75
-----	-----	-----	-----	-----
US-A-3906100	16-09-75	US-A-	3862946	28-01-75
-----	-----	-----	-----	-----
US-A-3518274	30-06-70	KEINE		-----
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9526335	05-10-95	FR-A-	2717802	29-09-95
		AU-B-	2142295	17-10-95
		EP-A-	0700382	13-03-96
		HU-A-	73226	29-07-96
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9608480	21-03-96	DE-A-	19520499	21-03-96
		AU-B-	3567195	29-03-96
-----	-----	-----	-----	-----